

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD — LYON I

U. E. R. DE MÉDECINE LYON NORD

Année 1976 — N° 224

# **PLACE DE LA COAGULATION INTRA VASCULAIRE DANS L'ÉVOLUTION MALIGNE DES MALADIES INFECTIEUSES**

## **T H E S E**

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I  
et soutenue publiquement le 15 Juin 1976  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**Dominique PEYRAMOND**

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 28 Novembre 1945  
à LYON  
(Rhône)



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41553606\\_0021](https://archive.org/details/IA41553606_0021)





UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

8, avenue Rockefeller

69373 LYON CEDEX 2

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN.

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : .....

Troisième Vice-Président : .....

=====

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

=====

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE      Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)  
                 Alexis-Carrel : Directeur : Professeur C. GIROD.  
                 Sud-Ouest : Directeur : Professeur J. ROBERT  
                 Lyon-Nord : Directeur : Professeur J.P. GARIN  
                 Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE.

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur J.C. CZYBA.

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur MORGON A. (M.C.A.)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur ODDOUX.

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Docteur R. VINCENT.

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE et SPORTIVE :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET.

Directeur : M. MILLON A.

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur BUCHWALTER.

PHYSIQUE : Directeur : Professeur R. UZAN

CHIMIE et BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET.

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur J. BRUN.

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. FONTANGES R. (M.C.A.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : J. GALLET

Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : Professeur BIGAY J.H.

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur SARAZIN A.

MECANIQUE : Directeur : Professeur MATHIEU J.

=====

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDICINE : Grande-Branche : Directeur : Docteur SALES (M.C.A.)  
Alexis-Carrel : Directeur : Professeur C. BIGNARD  
Sub-Goss : Directeur : Professeur J. ROBERT  
Lyon-Nord : Directeur : Professeur J.P. GARNIER  
Branche Honoraire : Professeur A. BERTHOUD

SCIENTIFIQUE HUMAIN : Directeur : Professeur J.C. CLYDE  
TECHNIQUES DE REGENERATION : Directeur : Docteur MASON A. (M.C.A.)  
SCIENTIFICO-PHARMACIQUES : Directeur : Docteur ROBERT  
SCIENTIFICO-ONCOLOGIQUES : Directeur : Docteur A. VINCENT  
INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :  
Président du Conseil de l'E.N.S.A. : Professeur R. GILLET

Directeur : R. MILLON A.  
MATHÉMATIQUES : Directeur : Professeur BIGNARD  
PHYSIQUE : Directeur : Professeur A. JEAN  
CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. METZ  
SCIENTIFICO DE LA NATURE : Directeur : Professeur J. BRUN  
SCIENTIFICO PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. FONTANGES R. (M.C.A.)

COMPOSITION DU JURY

|            |                                            |                       |
|------------|--------------------------------------------|-----------------------|
| Président  | : Monsieur le Professeur A. BERTOYE        | U.E.R. Lyon-Nord      |
| Assesseurs | : Monsieur le Professeur R. FRANCOIS       | U.E.R. Alexis-Carrel  |
|            | Monsieur le Professeur D. GERMAIN          | U.E.R. Grange-Blanche |
|            | Monsieur le Professeur R. GILLY            | U.E.R. Sud-Ouest      |
|            | Monsieur le Docteur J.L. BERTRAND (M.C.A.) | U.E.R. Sud-Ouest      |



Nous dédions ce travail à :

AGNES

Avec tout notre amour.

CYRIL ET VIOLAINE

Notre moteur... bruyant.

NOS PARENTS

Gage de notre profonde tendresse.

NOS BEAUX PARENTS

Avec notre affection

NOTRE FAMILLE ET NOTRE BELLE FAMILLE

NOS CAMARADES DE L'INTERNAT DES HOPITAUX DE LYON

Compagnons des bons et mauvais jours.

NOS AMIS.



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BERTOYE

Jeune stagiaire dans son service, nous avons apprécié la richesse de son enseignement. Au cours de notre internat, il a su nous faire comprendre cette pathologie riche et variée dont il connaît intimement les arcanes. Nous ne savons s'il faut admirer plus la rigueur scientifique, la sagesse du jugement ou l'humanisme médical qu'il manifeste à tout instant.

Il nous honore de sa confiance en nous gardant dans son équipe. Qu'il en soit remercié et qu'il soit certain que nous aurons à cœur d'en être digne.

Nous l'assurons de notre respectueuse affection.

A NOS MAITRES ET JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FRANCOIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. GERMAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GILLY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.L. BERTRAND

Etant interne, nous avons eu le privilège de pouvoir bénéficier de leur enseignement de la pédiatrie, de l'hématologie infantile et de la pathologie infectieuse.

Ils ont été nos modèles, nous espérons ne pas les décevoir.

Qu'ils soient remerciés d'avoir bien voulu juger ce travail et assurés de notre attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAILLET  
Chirurgien des Hôpitaux.

Avec patience et bienveillance, il nous a guidé au cours  
de nos premières expériences médico-chirurgicales.  
Mauvais élève, nous n'avons pas su profiter de son  
exemple. Qu'il veuille bien nous en pardonner.  
Nous garderons très vif le souvenir de notre passage à  
ses côtés.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat : Monsieur le Professeur A. GONIN  
Monsieur le Professeur R. FRANCOIS  
Monsieur le Professeur M. PLAUCHU  
Monsieur le Professeur M. JEUNE

Internat : Monsieur le Docteur C. OLLAGNIER  
Monsieur le Professeur F. FREYCON  
Monsieur le Professeur R. GILLY  
Monsieur le Professeur A. BERTOYE  
Monsieur le Professeur Agrégé J.L. BERTRAND  
Monsieur le Professeur J.M. ROBERT  
Monsieur le Professeur F. LARBRE  
Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD  
Monsieur le Professeur R. FRANCOIS  
Monsieur le Professeur Agrégé M. HERMIER  
Monsieur le Professeur M. JEUNE  
Monsieur le Professeur Agrégé M. DAVID

Nous tenons à remercier particulièrement :

Monsieur le Professeur MONNET :

C'est avec une extrême bienveillance qu'il nous a permis d'utiliser les archives de son service et nous a aidés dans nos recherches.

Nous espérons que ce travail, sur un sujet qu'il connaît bien, ne le décevra pas.

Monsieur le Professeur JEUNE

Il nous a largement ouvert sa bibliographie personnelle où nous avons puisé quelques incunables. Qu'il soit ici assuré de notre vive gratitude et de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé J.L. BERTRAND

Ses conseils nous ont été précieux dans les moments difficiles de ce travail.

Mademoiselle Mireille LAVAUX

Cheville ouvrière de ce travail.



## ERRATA

=====

### LIRE

CHAPITRE II : p. 37, ligne 14,  
p. 48, figure IX,  
p. 70, tableau N° 4, ] HATHAWAY au lieu de HATAWAY

CHAPITRE III : p. 79, ligne 7, JULIEN-MARIE au lieu de JULLIEN-MARIE

CHAPITRE IV : p. 110, ligne 3, GOLDENFARB au lieu de GOLDENGARD.  
ligne 12, Welchia Perfringens au lieu de Welchkia  
Perfringens



"Il y a deux choses que l'expérience peut apprendre. La première, c'est qu'il faut beaucoup corriger ; la seconde, c'est qu'il ne faut pas trop corriger"

Eugène DELACROIX

"Comparer un homme à Satan n'est pas toujours une façon d'atténuer l'intérêt qu'il provoque"

George MEREDITH

Les Comédiens Tragiques II



## INTRODUCTION



Le syndrome malin des maladies infectieuses semble aujourd'hui exceptionnel, mais sa constante gravité en fait un accident évolutif toujours aussi dramatique.

Dans cet ensemble symptomatique d'une grande variété d'expression, les signes thrombo-hémorragiques occupent une place prépondérante. Les théories pathogéniques de la malignité, établies naguère à partir de mémorables études expérimentales, ne rendaient compte que partiellement de ces perturbations que nous pensons liées au développement d'une coagulation pathologique intra-vasculaire, localisée ou disséminée, sous l'action de l'agent infectieux.

A partir de 8 observations personnelles, dont 1 originale, issues de 2 services lyonnais (Clinique des Maladies Infectieuses, Professeur BERTOYE et Clinique Médicale Infantile B, Professeur MONNET), et d'une étude de la littérature, nous tenterons de préciser la responsabilité, en pathologie infectieuse, de ces troubles anatomo-cliniques.

Une explication pathogénique synthétique et l'étude des principes thérapeutiques des évolutions infectieuses malignes thrombo-hémorragiques seront ensuite envisagées.



# CHAPITRE I

## PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

### NOTIONS RECENTES



Avant d'envisager l'étude des syndromes de coagulation intra-vasculaire disséminée (C.I.V.D.) et leurs relations avec la pathologie infectieuse, il nous a semblé utile d'évoquer certains points essentiels de la physiologie de l'hémostase. Nous envisagerons les mécanismes sous l'angle de leurs inter-relations, ce qui conduit à considérer l'hémostase comme un processus dynamique qui conduit par des voies diverses à la formation de thrombine, puis de fibrine.

La fluidité est l'état sanguin physiologique. Elle est le résultat d'un équilibre homéostatique maintenu par deux fonctions : la fonction hémostatique et la fonction lytique. Ces deux tendances aboutissent à un changement d'état, lorsqu'elles sont libérées, formation d'un caillot s'il se produit une altération vasculaire ; retour à l'état liquide quand une coagulation se produit à l'intérieur des vaisseaux entravant la libre circulation du sang.

Ce n'est que très arbitrairement que ces deux tendances peuvent être séparées à l'état basal. Expressions opposées d'un système d'auto-défense unique, il semble plus cohérent de parler avec RABY (198) de fonction coagulo-lytique. Cette fonction est entièrement impliquée par le processus de C.I.V.D.

## I - HEMOSTASE PRIMAIRE

=====

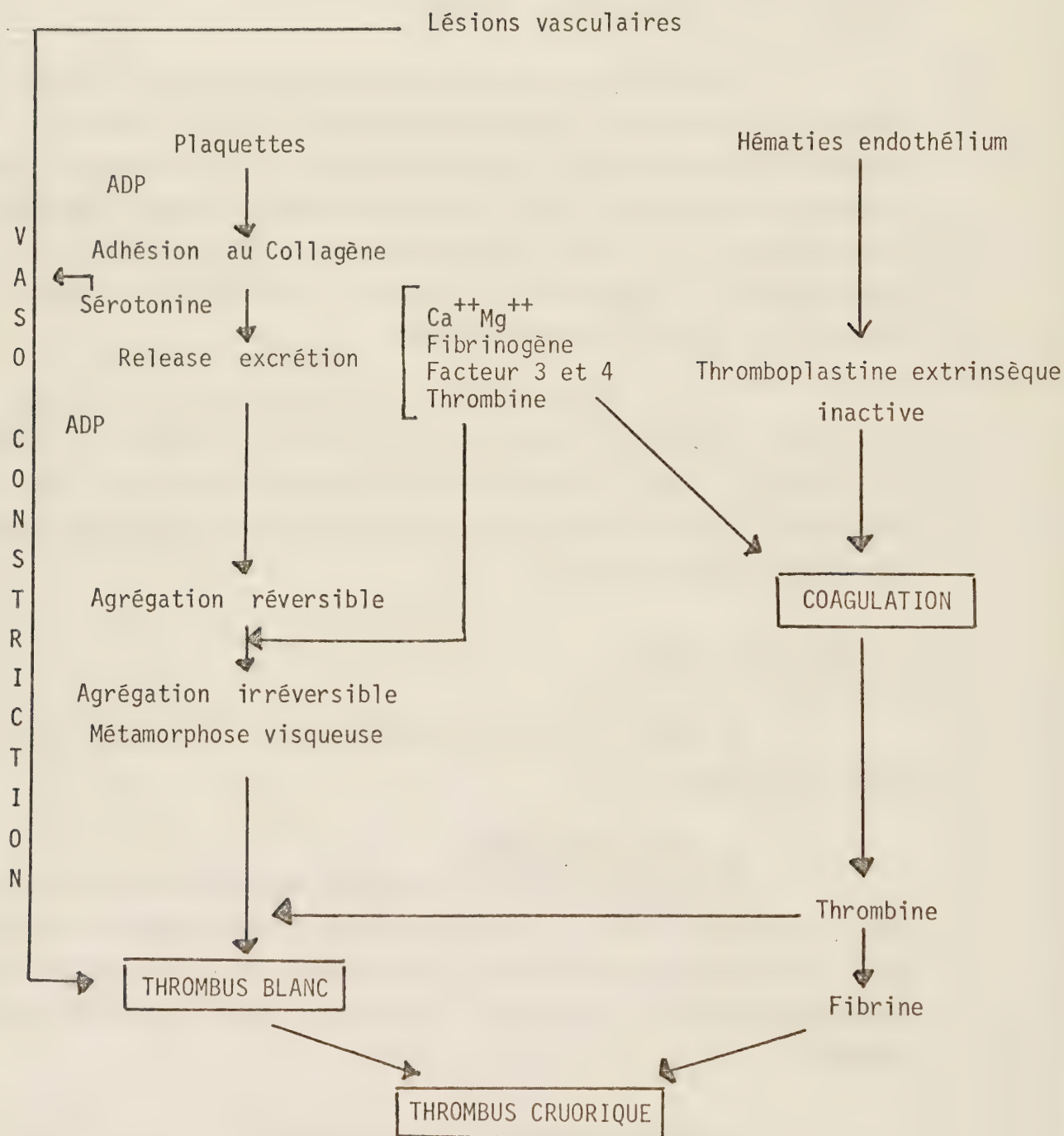
Le temps pariétal de l'hémostase est lié aux fonctions vasculaire et plaquettaire.

### 1 - TEMPS VASCULAIRE

Un vaisseau sain réagit immédiatement à une blessure par une vaso-constriction dont la conséquence est un ralentissement du flux sanguin, condition obligatoire pour le déroulement des réactions cellulaires et enzymatiques de la coagulation. Cette vaso-constriction a une double origine :

- réflexe, immédiat après le traumatisme ; sa durée est variable suivant le calibre du vaisseau, mais toujours brève.

FIGURE N° I : HEMOSTASE PRIMAIRE



- hormonale, relayant la première ; elle est sous la dépendance de catécholamines (Adrénaline, Noradrénaline, Sérotonine) libérées par les premières plaquettes qui déjà adhèrent aux débris endothélio-conjonctifs du tissu lésé (48).

## 2 - ROLE DES PLAQUETTES (Figure 1, page 15)

Les plaquettes, concentrées localement par la stase sanguine, vont adhérer d'une part aux lèvres de la plaie vasculo-tissulaire, d'autre part entre elles. Ces propriétés fondamentales d'adhésivité et d'agrégabilité plaquettaire sont exarcebées par des facteurs chimiques libérés par les tissus et par un effet "contact". La conséquence est la formation d'un amas compact capable d'assurer une obstruction provisoire du vaisseau lésé.

Ce thrombus blanc, dont le rôle mécanique est déjà fondamental, peut résumer l'ensemble des phénomènes d'hémostase lorsque les vaisseaux sont de petit calibre ou chez des animaux inférieurs, dépourvus de protéines coagulables. Il montre à l'évidence la fonction essentielle des plaquettes dans la coagulation du sang. Ceci explique le nombre de travaux récents qui leur ont été consacrés. (167).

Nous insisterons particulièrement sur les points concernant :

### A - Les facteurs hémostatiques plaquettaires

#### a) La membrane plaquettaire

Bien individualisée par le microscope électronique, on lui reconnaît 3 couches : une couche mucopolysaccharidique externe riche en acide sialique, porteuse de charges électrostatiques, une couche moyenne lipidique et une couche interne protéique. Deux sont concernées par l'hémostase :

#### 1) Lipides plaquettaires (198)

Ils sont concentrés essentiellement dans la membrane, représentés par une fraction lipidique neutre : mono, di, triglycérides et cholestérol et une fraction phospholipidique majoritaire formée de lécithine, sphingomyeline, phosphatidyl-sérine, phosphatidyl-éthanolamine. Cette dernière fraction correspond au facteur 3 plaquettaire, support de l'activité thromboplastinique.

## 2) La thrombosthénine

Isolée par BETTEX-GALAND et LUSHER, ce facteur n'intervient pas directement dans la coagulation. Il s'agit d'une protéine contractile "actinomyosin-like" localisée, sous forme de microfilament dans le hyalomère et sur la paroi plaquettaire. Cette double localisation s'accorde bien avec les fonctions qui lui sont accordées :

- maintien d'une forme discoïde à la cellule ;
- responsabilité dans la formation d'agrégats plaquettaires, de la métamorphose visqueuse, de la rétraction du caillot.

La thrombine, l'A.T.P. seraient parmi les inducteurs de sa contraction qui nécessite la présence de calcium.

## b) Les autres facteurs plaquettaires.

Contenus à l'intérieur de la cellule ou adsorbés à la surface membranaire, tous ont un rôle dans la coagulation. On distingue :

### 1) les facteurs propres ; outre les deux précédents :

- facteur 2. Protidique. Accélérateur de la fibrinoformation.
- facteur 4. Antihéparinique.
- proactivateur du plasminogène.

2) Les facteurs d'emprunt ne sont pas élaborés par les plaquettes. Certains peuvent être pénétrants à l'intérieur du hyalomère comme :

- Adénosine di et triphosphate.
- Sérotonine et Histamine.
- Adrénaline et Noradrénaline.
- Facteur stabilisant de la fibrine. (XIII).

D'autres sont des facteurs plasmatiques adsorbés. Bien qu'en quantité minime, leur rôle est fondamental dans les premiers temps de la coagulation. Ce sont : le fibrinogène (I), l'Accélérine (V), la prothrombine (II), le facteur antihémophilique A (VIII), le facteur Stuart (X),  $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{Mg}^{++}$ .

#### B - Adhésion et Agrégation

a) Il semble que les plaquettes ne puissent adhérer à l'endothélium vasculaire sain. Au contact d'un endothélium présentant des lésions minimes, elles ne forment qu'un agrégat lâche et réversible, insuffisant pour initier la coagulation.

Par contre, elles adhèrent de façon très solide aux structures conjonctives sous endothéliales (BOUNAMEAUX, 48), dévoilées par une agression endothéliale importante (traumatique, bactérienne ou toxique) (163). BOUVIER a montré que dans les coagulations intra-vasculaires expérimentales, on pouvait retrouver, dans le sang, des placards endothéliaux circulants et contre les fibres collagènes, des amas plaquettaires très stables.

Cette union des plaquettes aux fibres collagènes correspond à une liaison biochimique entre les restes glucidiques des glycoprotéines du collagène et une glucosyl-transferrase de la membrane plaquettaire.

Dès ce stade, les plaquettes présentent des modifications ultra-structurales (plaquettes activées de SOKAL) avec regroupement du granulo-mère au centre et formations pseudopodiques multi-vésiculaires de la membrane.

b) Le phénomène d'agrégation est déclenché soit à la suite des réactions d'adhésion, soit par une excitation des cellules endothéliales qui prennent un aspect vacuolaire et secrètent de l'A.D.P. L'agrégat se forme rapidement par accolement des plaquettes voisines et en microscopie électronique, s'il est possible de reconnaître les structures de chaque cellule, individualisée au sein de l'agrégat, on note

les mêmes modifications morphologiques que celles précédemment décrites : centralisation de granules, pseudopodes, dégranulation. Suivant l'importance de ces modifications, on parle d'agrégation réversible ou fixée.

La thrombine apparue précocément par activation de la voie extrinsèque de la coagulation, joue avec l'A.D.P. un rôle très important dans l'évolution de ces modifications.

c) Cette activation morphologique (métamorphose visqueuse) traduit en fait un bouleversement biologique décrit depuis HOLMSEN sous les termes de "Platelets release reaction". Il correspond à l'excrétion des facteurs plaquettaires, chaînon indispensable dans la mise en place des réactions d'hémostase primaire et de coagulation.

Signalons que les réactions d'agrégation correspondent à un mode de réponse habituel des thrombocytes à une série d'agents dits agrégants. Parmi eux, certains présentent un intérêt particulier dans l'optique d'étude des C.I.V.D. et de la pathologie infectieuse :

- Catécholamines.
- Complexes Antigène-Anticorps.
- Produits bactériens, virus.
- Thrombine et facteur XII activé (MAMMEN, 1967).

Le temps d'hémostase primaire s'arrête sous l'effet de trois facteurs :

- l'existence d'enzymes plasmatiques qui détruisent l'A.D.P.
- la sérotonine qui sature les sites des plaquettes circulantes.
- les produits de dégradation du fibrinogène et/ou de fibrine (P.D.F.), formés aux stades ultérieurs qui inhibent l'agrégation plaquettaire.

## II - LA COAGULATION : TEMPS PLASMATIQUE

=====

La finalité des phénomènes de coagulation est la transformation du fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Elle se fait sous l'action d'un enzyme plasmatique, la Thrombine, formé extemporanément à partir d'un substrat hépatique, la prothrombine, dégradé par le complexe enzymatique des thromboplastines, néoformé.

### 1 - SCHEMAS CLASSIQUES

A - Cette explication des faits, selon trois axes dynamiques d'évolution successifs (thromboplastinoformation, thrombinoformation, fibrinoformation) a été proposée en 1904 par MORAWITZ. Cet auteur montre en outre que les thromboplastines ont une double origine, plasmatique et tissulaire et que le calcium est indispensable à tous les niveaux de réaction.

Actuellement, dans ses grands traits, cette théorie reste valable. Cependant, il semble que les voies endogènes et exogènes ne sont pas aussi distinctes.

B - Mc FARLANE et RATNOFF proposèrent en 1964 une théorie selon laquelle chaque facteur plasmatique pré-existe à l'état de pro-enzyme inactif. L'activation se faisant dans un ordre déterminé à partir du facteur XII. Un facteur activé déterminant la libération du pro-enzyme inactif suivant. Au cours de son déroulement, le phénomène à tendance à s'amplifier et l'intensité de la réponse est supérieure à l'intensité des stimulus. Ceci explique que les temps de réactivité enzymatique soient de plus en plus brefs au fur et à mesure que le phénomène progresse. (Théorie de la cascade ou WATERFALL SEQUENCE).

### 2 - THEORIES MODERNES DE LA THROMBOPLASTINOFORMATION

(Figure II, page 22)

A la suite des travaux de ESNOUF, HEMKER et KAHN (125), on a admis que la coagulation se résumait à la formation de quatre complexes enzymatiques. Les voies endogènes et exogènes de thromboplastinoformation ne sont séparées qu'en apparence, car il existe des interrelations entre elles. Les phospholipides plaquettaires ou tissulaires jouent un rôle essentiel dans l'activité enzymatique.

### A - Le facteur HAGEMAN (XII)

apparaît comme le pivot des réactions d'hémostase. Une conséquence de la lésion endothéliale sera pour la paroi vasculaire la perte de son pouvoir hydrophobe. Le tissu conjonctif se comporte comme une surface "mouillable", contre laquelle vient s'activer le facteur XII (plus précisément au contact des bandes claires du collagène). Cette activation correspond, pour NIEWIAROWSKI à la libération d'un site enzymatique sur la molécule. Le facteur XII va alors pouvoir activer le facteur XI.

Dans ce couple, le facteur XI activé (XIa) apparaît comme un cofacteur du XII permettant l'activation du facteur antihémophilique B (IX).

En outre, le facteur XII actif :

- induit l'agrégation plaquettaire (167)
- active la voie extrinsèque de la thromboplastinoformation au niveau du couple facteur VII-phospholipides (cf Infra).
- active la formation de kallicréine.
- semble activer le plasminogène.

Enfin, l'effet contact n'est pas seul à pouvoir amener à l'activité le facteur XII. Expérimentalement, les endotoxines bactériennes et les acides gras à longue chaîne possèdent également cette action (138).

### B - Activation du facteur STUART (X)

Elle se fait par deux voies qui ne sont pas fondamentalement dissociées.

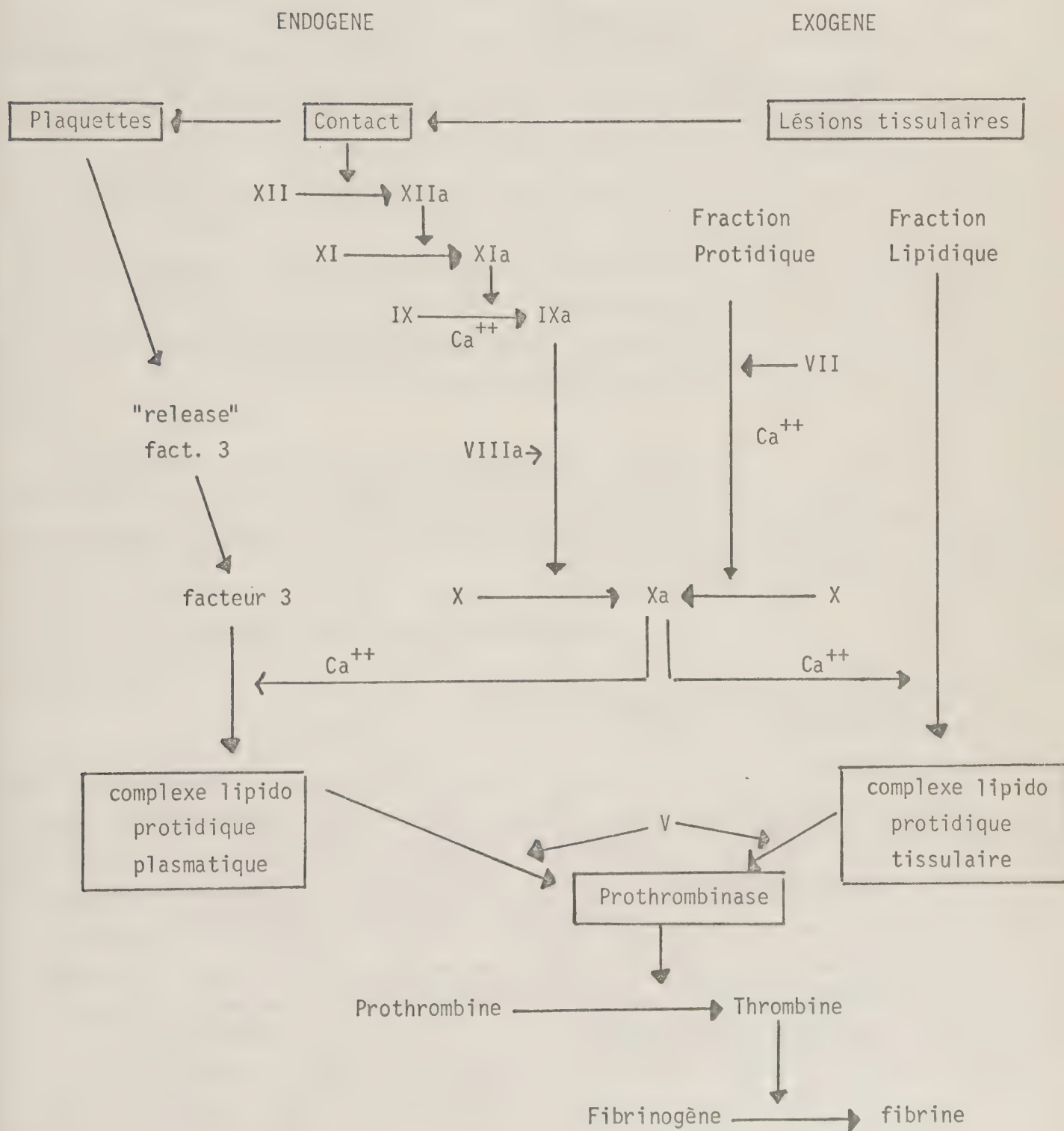
#### a) Voie exogène

fait appel à la thromboplastine tissulaire qui comporte deux fractions : fraction protéique (facteur de CHARGAFF) ; fraction phospholipidique (facteur de BORDET-HOWELL).

La fraction protéique se combine avec le facteur VII activé, en présence de calcium pour activer le facteur X.

La fraction phospholipidique (facteur III) participe avec le facteur Xa à la formation d'un complexe thromboplastinique actif (prothrombinase).

FIGURE N° II : SCHEMA SIMPLIFIE DE LA COAGULATION



b) Voie endogène.

Elle consiste en la formation d'un complexe lipido-protidique entre les facteur IX, VIII, le phospholipide plaquettaire (facteur 3) et le calcium. Seul le facteur IX est doué de propriétés enzymatiques, le facteur VIII apparait comme son cofacteur.

C - Prothrombinase

Cet enzyme correspond à un complexe lipoprotéique associant facteur X activé, facteur V, phospholipide plaquettaire ou tissulaire et calcium (125).

- le facteur Xa est le support de l'activité thromboplastique.
- le facteur V catalyse l'action de la prothrombine sur la thrombine.
- les phospholipides fournissent une surface de réaction pour les protéines de coagulation.

Place de la thromboplastinoformation dans l'hémostase:

Quelque soit leur voie de synthèse, les thromboplastines ont toutes deux la même action activatrice sur le facteur X. Cependant, leur valeur n'est pas superposable.

La thromboplastine tissulaire intervient essentiellement dans la coagulation des capillaires, alors que son rôle est négligeable au niveau des gros vaisseaux.

Cette différence concorde bien avec les renseignements tirés de l'étude chimique de certains déficits thromboplastiniques congénitaux. Dans l'hémophilie, la carence en thromboplastine endogène ne reçoit aucune compensation, bien que le système extrinsèque soit fonctionnel. De même dans le déficit congénital en proconvertine (5,88) la seule présence du système intrinsèque ne permet pas de corriger le trouble hémorragique. Ces deux systèmes sont donc aussi importants et leurs fonctions indissociables.

### 3 - THROMBINOFORMATION (figure III, page 25)

La thrombine naît de la protéolyse de la thrombine sous l'action de la prothrombinase.

#### A - Cinétique de la réaction (27, 198).

Sous l'effet de la prothrombinase, la prothrombine, alpha 2 glucoprotéine hépatique de P.M. 68000, va se scinder en produits intermédiaires. Cette première étape est suivie par le réagencement de ces produits en une molécule de précurseur qui va donner naissance à la thrombine. Cette seconde étape est initialement accélérée par les facteurs V et VII; elle est ensuite précipitée par la thrombine selon une réaction auto-catalytique caractéristique des réactions enzymatiques de la coagulation (267). La production de thrombine a tendance à être excessive. Une hyperthrombinémie endogène peut expliquer l'ensemble du tableau biologique des coagulopathies de consommation. Une telle surproduction enzymatique, alors que les phénomènes de coagulation restent le plus souvent localisés, est limitée par la présence d'inhibiteurs puissants.

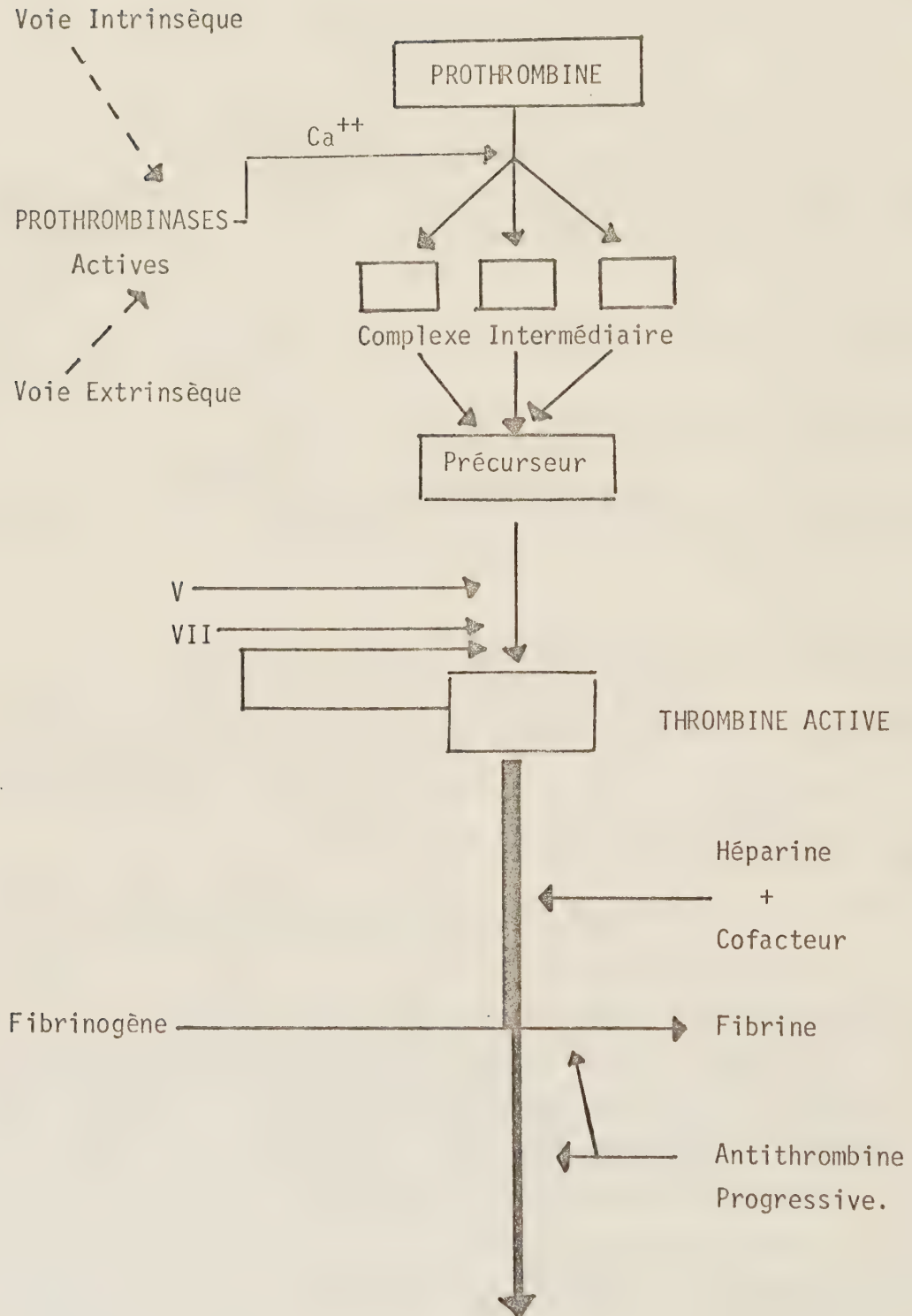
#### B - Les antithrombines

Elles ont été les plus étudiées, parmi les anti-protéase des enzymes de la coagulation. SEEGERs a proposé un système de six antithrombines. Deux ont une grande importance physiologique, une troisième est largement utilisée en thérapeutique.

- l'Héparine : mucopolysaccharide sulfaté contenu dans les granules des mastocytes (HOLMGREN et WILANDER). Elle possède une action antithrombine immédiate, s'opposant à l'action de la thrombine sur le fibrinogène. Elle doit pour cela être associée à une protéine sérique qui joue le rôle de cofacteur (antithrombine II) et qui ne serait autre que l'albumine pour RABY (198). L'Héparine possède également un inhibiteur spécifique, le facteur 4 plaquettaire.

- la Fibrine (antithrombine I) possède des capacités de fixation considérable vis à vis de la thrombine qui s'adsorbe sur le coagulum. Ce processus empêche une coagulation de proche en proche et limite le thrombus à la brèche vasculaire.

FIGURE III : THROMBINOFORMATION



- 1'Antithrombine progressive (antithrombine III) intervient pour neutraliser les restes de thrombine non adsorbés sur le caillot de fibrine. Pour LYTTLETON, antithrombine III et cofacteur de l'Héparine ne pourraient être qu'une seule molécule.

- Parmi les autres facteurs antithrombiniques, il faut surtout retenir les produits de dégradation de fibrine (antithrombine VI de NIEWIAROWSKI) résultats de la fibrinolyse.

#### 4 - LA FIBRINOFORMATION (figure IV, page 27)

Dernière étape de la coagulation, la fibrinoformation se déroule en trois phases selon BAILLEY, SEEGERs et LAKI.

##### A - Protéolyse du fibrinogène

Englobulines hépatiques de fort P.M. (34 000), le fibrinogène est formé de six chaînes peptidiques symétriques deux à deux, reliées entre elles par 28 ponts di-sulfure. C'est une molécule hydrophobe qui présente des charges négatives à chaque extrémités. La thrombine réalise une hydrolyse préférentielle au niveau des liaisons glycine-arginine, scindant la molécule en trois fragments inégaux : une grosse molécule de monomère de fibrine et deux fibrinopeptides A et B de petite taille. En outre sont libérés des hydrates de carbone dont le rôle est inconnu.

##### B - Polymérisation des monomères de fibrine

Après hydrolyse, des charges positives sont démasquées sur les molécules unitaires. Il se crée entre elles des liaisons longitudinales puis transversales qui conduisent à l'édification de polymères intermédiaires instables (fibrine primaire).

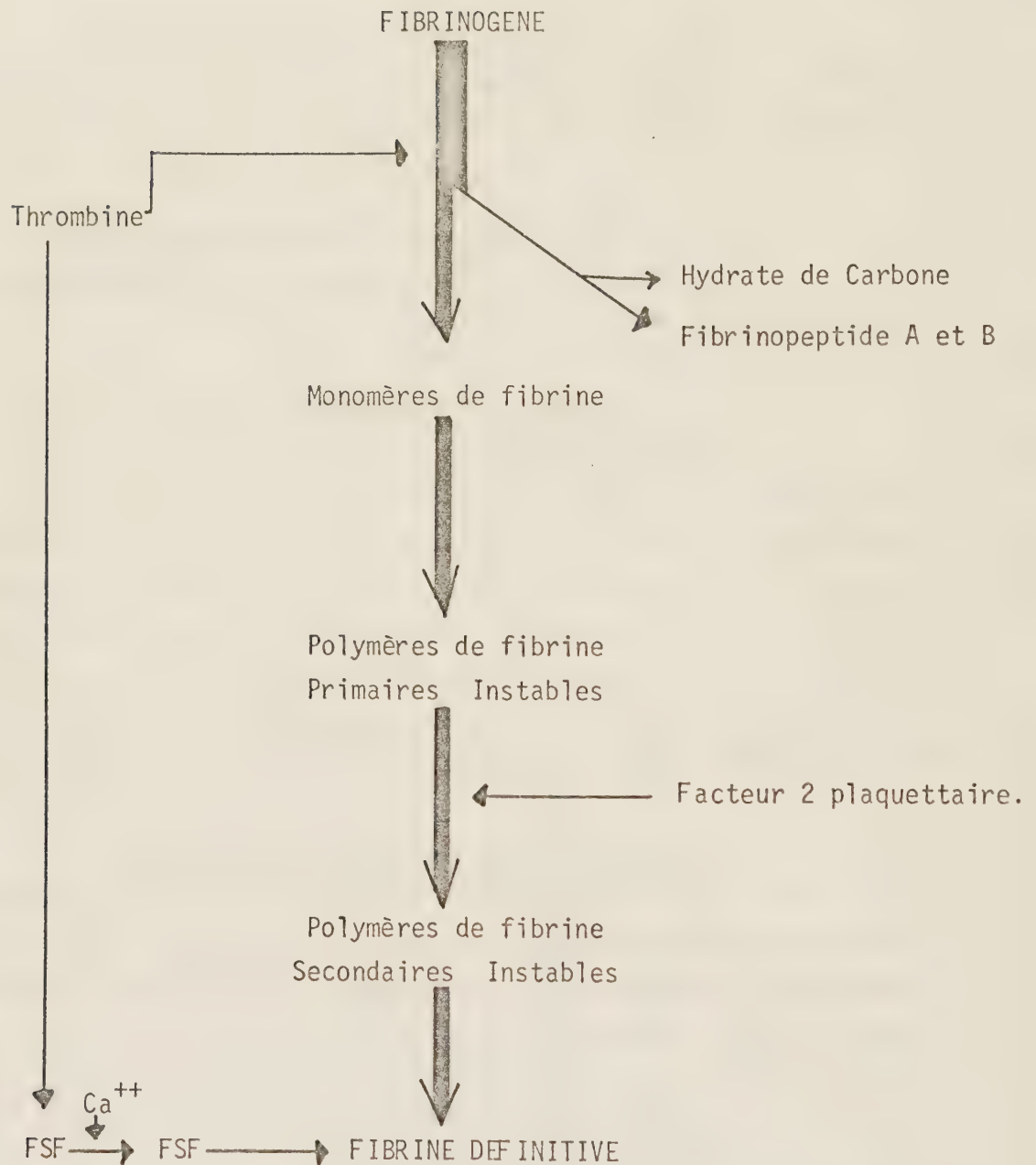
##### C - Stabilisation de la fibrine

Elle passe par deux phases :

- Sous l'effet du facteur 2 plaquettaire, les polymères de fibrines primaires s'unissent latéralement et constituent les fibres secondaires.

- Celles-ci sont rendues insolubles par un facteur plasmatique, le facteur XIII ou facteur stabilisant de la fibrine de LACKI et LORAND (FSF).

FIGURE N° IV : FIBRINOFORMATION



Le FSFlne serait qu'un monomère de fibrine activé par la thrombine en présence de calcium. Son action enzymatique (amino-acyl-transferrase ou fibrinase) fait apparaître entre les monomères des liaisons covalentes solides qui confèrent à la fibrine son aspect et ses propriétés définitives.

### III - LA FIBRINOLYSE (figure V, page 29)

-----

Processus physiologique qui élimine le caillot en 24 à 48 heures, la fibrinolyse est le résultat d'interactions physiologiques qui comportent une analogie certaine avec le système thrombogène (figure VI, page 30)

L'activité fibrinolytique repose sur un enzyme protéolytique, la plasmine, qui existe dans le plasma sous forme d'un précurseur inactif, le plasminogène, bêta 2 globuline hépatique transportée par les éosinophiles. Le plasminogène peut être activé par différents facteurs.

#### I - ACTIVATEURS DU PLASMINOGENE

Certains ont une action directe, d'autres, indirecte.

##### A - Activateurs directs

Ils trouvent leur origine dans tous les tissus, le foie seul n'en contient pas.

- Cytokinasés pulmonaires, utérines ovariennes placentaire ou prostatique.
- Urokinase retrouvée dans l'urine.
- Fibrinokinase des parois vasculaires.

##### B - Activateurs indirects

Ils transforment un proactivateur plasmatique en activateur, lequel agit sur le plasminogène. On distingue :

- Lysokinasés tissulaires, présentes particulièrement dans les parois vasculaires saines.

FIGURE N° V : FIBRINOLYSE

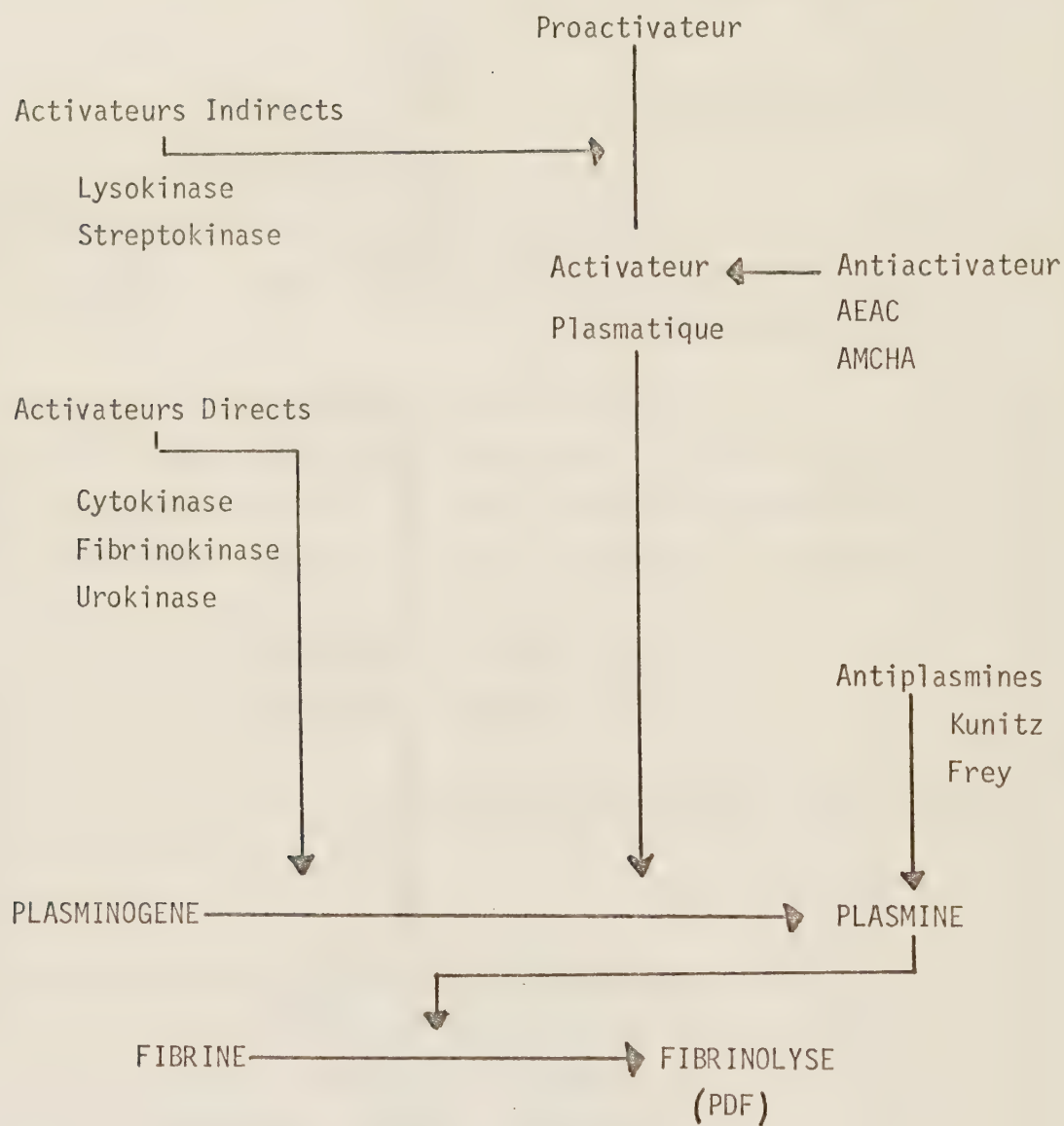
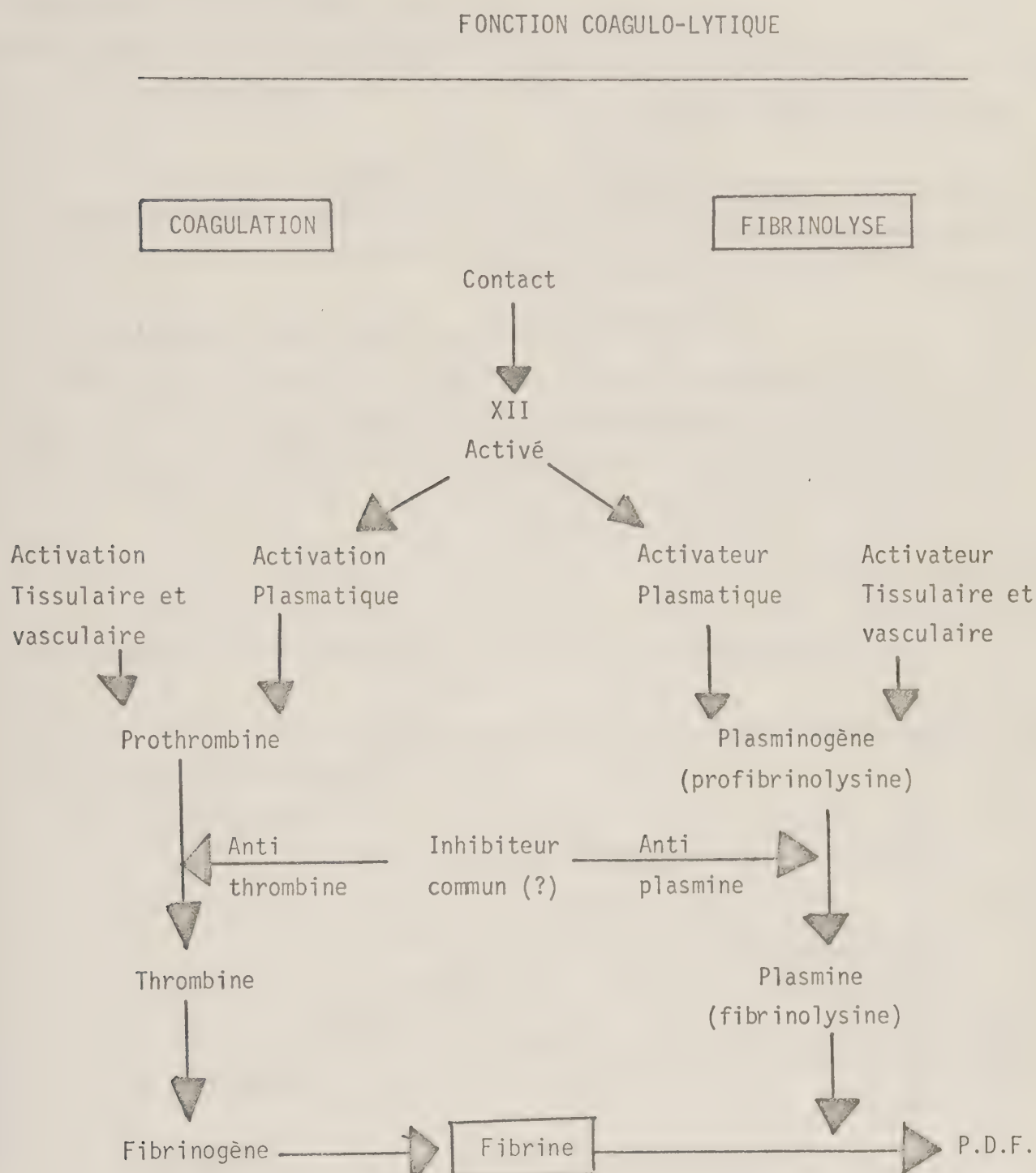


FIGURE N° VI : Similitude entre les systèmes de coagulation et de fibrinolyse :



- Lysokinases bactériennes telle la Streptokinase utilisée en thérapeutique.

Enfin, signalons que le facteur XII, point de départ des phénomènes de coagulation, pourrait intervenir comme activateur plasmatique, renforçant ainsi l'unicité du système coagulo-lytique.

## 2 - ACTION DE LA PLASMINE. (244).

La plasmine hydrolyse le fibrinogène (fibrinogénolyse), la fibrine (fibrinolyse) et plus accessoirement les facteurs V et VIII.

Sur la fibrine, son action passe par une dépolymérisation avec libération de monomères solubles, puis dégradation des monomères solubles en produits de dégradation de la fibrine/fibrinogène. Selon la durée, l'intensité du phénomène, le poids moléculaire des produits libérés, on distingue les fragments X et Y, A B et C, puis D et E.

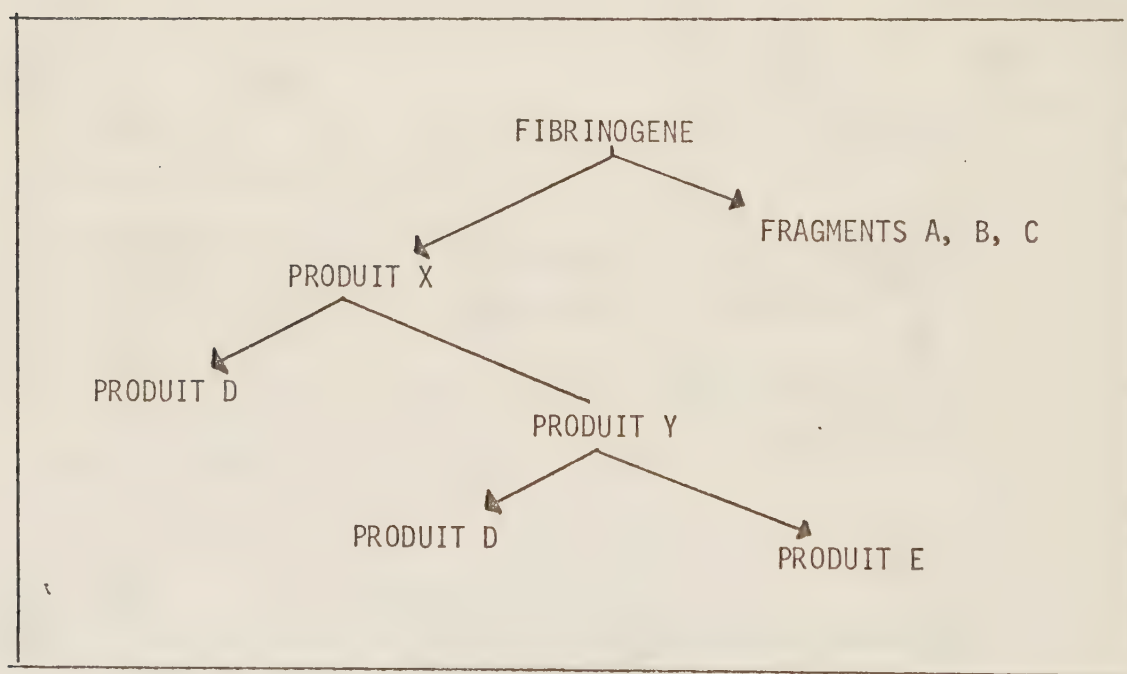


Figure VII : ACTION DE LA PLASMINE SUR LE FIBRINOGENE

Les P.D.F. ou "fibrin split products" possèdent différentes propriétés (156).

- Produits X, Y et D : inhibition de la polymérisation des monomères de fibrines (antithrombine VI)
- Produit E :
  - antithrombine vraie (type héparinique)
  - inhibiteur de la thromboplastinoformation.
  - inhibiteur de l'adhésivité et de l'agrégabilité plaquettaire.

### 3 - INHIBITEURS DE LA FIBRINOLYSE

Ce sont des anti-activateurs ou des anti-plasmines.

A - Les anti-activateurs physiologiques du plasminogène sont mal connus. Par contre, des anti-activateurs chimiques tels que l'acide Epsilon-amino-caproïque (A.E.A.C.) ou l'acide Tranexamique (A.M.C.H.A.) sont largement utilisés en thérapeutique.

Quant aux anticorps bactériens, comme l'antistreptokinase, leur rôle est négligeable.

B - Les antiplasmines physiologiques sont d'origine :

- plasmatique (alpha-globuline comme l'alpha 1 anti-trypsine ou l'alpha 2 macroglobuline).
- tissulaire. Dans ce dernier groupe, l'inhibiteur pancréatique de KUNITZ et l'inhibiteur de FREY, parotidien, sont les plus puissants.

### EN CONCLUSION

La coagulation intervient selon deux modes :

- de façon aiguë pour s'opposer à la fuite hémorragique.

- de façon permanente, contribuant à la formation d'un film de fibrine sur l'endothélium vasculaire, élément essentiel de son étanchéité et élément constant de l'inactivation des facteurs contacts.

L'activité fibrinolytique réduit de façon continue l'extension de ce dépôt fibrineux. Entre ces deux tendances, un équilibre fragile se crée. De nombreuses agressions viendront le rompre, donnant hémorragies ou thromboses.

La coagulation intra-vasculaire, étape importante du mécanisme intermédiaire de certaines pathologies, réunit les deux expressions du dysfonctionnement de l'hémostase.

Nous allons maintenant envisager son étude.

## CHAPITRE II

### COAGULATIONS INTRA-VASCULAIRES



In vivo, la fonction coagulo-lytique est à l'équilibre entre ses deux tendances. L'hyper-coagulabilité succédant à une hémorragie aura pour conséquence l'hémostase ; ce déséquilibre sera localisé, harmonieux, transitoire et réversible.

L'apparition de la coagulation du sang à l'intérieur des vaisseaux (thrombose) résulte d'une même tendance, mais celle-ci anarchique, extensive et parfois irréversible.

## I - DEFINITION

-----

On entend par coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) un processus pathologique aigu ou chronique, caractérisé par la consommation, dans le torrent circulatoire, des facteurs plasmatiques de la coagulation et des plaquettes, aboutissant à la formation de quantité importante de thrombine, induisant la conversion du fibrinogène en fibrine au niveau de la micro-circulation (1, 80, 118, 138, 164, 199)

### SYNONYMIE

Suivant l'aspect particulier du syndrome qu'ils ont voulu souligner, certains auteurs le décrivent sous des vocables différents.

- HARDAWAY et Mc. KAY (118, 164) par le terme de C.I.V.D. insistent sur l'aspect anatomique des lésions représentées par des dépôts de fibrine et des thromboses diffuses essentiellement au niveau de la micro-circulation sans occlusion des gros vaisseaux (271).

- LASCH introduit le terme de coagulopathie de consommation ("VERBRAUSCHSKOAGULOPATHIE") (150, 151), insistant sur l'aspect physiopathologique et biologique du phénomène.

- De nombreux auteurs, AMSTUTZ (9), JOSSO et DOSNE (138), LARCAN et STREIFF (146, 248), SOULIER (245), BENTEGEAT (29), parlent de syndrome de défibrination pour mettre en avant les difficultés diagnostiques de ces syndromes hémorragiques où l'effondrement du taux de fibrinogène, manifestation la plus évidente, n'est ni exclusive, ni isolée, ni constante en dehors d'une fibrinolyse, d'un défaut de synthèse, relevant d'une spoliation par consommation excessive.

Ainsi définis, ces dyndromes dont la traduction clinique est une diathèse hémorragique acquise d'expression variable, sont considérés comme un mécanisme pathologique intermédiaire affectant un grand nombre de maladies.

Nous allons tenter de montrer au cours de ce travail qu'il en est ainsi pour certaines manifestations graves rencontrées en pathologies infectieuses.

## II - HISTORIQUE

=====

1 - Le cadre des coagulopathies de consommation est depuis une quinzaine d'années à l'avant scène des explications physiopathologiques de nombreuses maladies. Remis à l'honneur vers la fin des années 50 par les hémobiologistes et les cliniciens Anglo-Saxons, c'est en fait depuis près de 100 ans que les premières consommations expérimentales avaient été mises en évidence, mais n'avaient reçu alors aucune interprétation.

- WOOLRIDGE en 1886, obtenait chez l'animal par perfusions d'extraits tissulaires un sang incoagulable et des manifestations hémorragiques.

- les travaux de SANARELLI à Rome en 1921 (229) et de SHWARTZMAN aux U.S.A. en 1928 concernant le comportement immunologique de l'animal après injection de toxines microbiennes, cadre apparemment très éloigné de la pathologie sanguine, furent reconnus par de nombreux auteurs 40 ans plus tard comme un modèle expérimental de la C.I.V.D. (LASCH, SELYE, BOUVIER).

2 - La période moderne débute à la fin des années cinquante. Elle voit une efflorescence de travaux expérimentaux et cliniques émanant de chercheurs venus d'horizons très différents qui imposent la notion de C.I.V.D. et reconnaissent son caractère très ubiquitaire.

- SCHNEIDER (1947), ENGSTROM, PENICK (1954) et SELYE (1966) (238) étudient la diminution des différents facteurs de coagulation au cours des états de stress.

- CROMWELL et READ (1955) mettent en évidence la concordance entre l'irréversibilité du choc et l'activation de la coagulation.

- PAGE (1951), SHARP (1958), STEFANNI (1959) isolent la C.I.V.D. de la fibrinolyse primaire, parmi les accidents hémorragiques obstétricaux et reconnaissent la prépondérance du premier phénomène.

- L'école allemande de HEIDELBERG avec LASCH, KRECKE, BOHLE (98, 150), après avoir repris de nombreux travaux antérieurs, arrive à la description du phénomène.

- L'école américaine représentée par HARDAWAY, Mc KAY, WAULE et SHAPIRO, à partir de 1958, s'attache à définir les caractères de la C.I.V.D. et les circonstances où elle peut apparaître. Le résultat de leurs efforts est consigné dans deux importants ouvrages (118, 164).

- Dans le domaine pédiatrique, ABILGAARD en 1969 (1) et HATAWAY en 1970 (123), précisent les conditions d'apparition et le traitement des C.I.V.D. chez l'enfant, et à la suite de LITTLE (1959) (161) insiste sur la fréquence et la gravité des C.I.V.D. au cours des syndromes infectieux.

3 - Parmi les publications françaises, les noms les plus fréquemment rencontrés sont ceux de AMSTUTZ (9), JOSSO (138, 139), RABY (199), SOULIER (245), STREIFF et LARCAN (146, 148, 248), BELLEVILLE (191), MORIAU et MASURE (183, 191), VERSTRAETE (271).

### III - DONNEES EXPERIMENTALES

=====

L'étude chez l'animal fournit une base solide à l'édification de la physiopathologie du syndrome. Sans vouloir détailler les protocoles de travail, on ne peut cependant ne pas les évoquer. Les moyens expérimentaux de reproduction, très variés, des C.I.V.D. ont été il y a quelques années précisés par JOSSO et DOSNE (138) et détaillés par les travaux lyonnais de BERUARD (38, 39) et toulousains de BONEU (45) auxquels nous nous référons.

## 1 - METHODES DIRECTES DE PROVOCATION : FACTEURS INITIATEURS

### A - Les produits utilisés

Les méthodes directes reposent sur l'utilisation de différentes substances activatrices de la coagulation qui, administrées par voie veineuse, réalisent un tableau de C.I.V.D.

#### a) Injection de thrombine et de substance "thrombin like"

- Perfusion intra-veineuse ou intra-aortique de thrombine chez le chien (HARDAWAY, 121 et Mc KAY, 164).
- Perfusion intra-veineuse de trypsine chez le lapin déterminant une hyper-activation du facteur XII (TAGNON, 251) et permettant de mieux comprendre les lésions anatomiques des pancréatites aiguës hémorragiques (199, 267).

#### b) Injection d'extraits tissulaires thromboplastiniques et de thromboplastine

Reprenant les expériences anciennes de WOOLRIDGE, GUTMAN et MILLS, SPAET, DOSNE, ALBREHTSEN ont pu obtenir des C.I.V.D. par injections de différents matériaux :

- liquide amniotique ou méconium.
- extraits placentaires.
- extraits de parenchyme pulmonaire, utérin, prostatique.
- injection d'hémolysats de sang autologue montrant la présence d'une érythroplastine de même action que le facteur 3 plaquettaire dans le stroma érythrocytaire (HARDAWAY et Mc KAY).

#### c) Injection de substances diverses

Différents produits provoquent une C.I.V.D. par mécanisme non physiologique, qu'il s'agisse :

- d'acide gras insaturé à longue chaîne.
- d'acide élagique (221).
- de liquoïde.
- de staphylo-coagulase (196).
- ou de particules inertes.

L'action de ces différents stimulants pourrait passer pour une altération du tissu sous-endothélial permettant l'activation du facteur XII. Cependant, ces mêmes substances peuvent induire l'agré-gation plaquettaire et le blocage du système réticulo-endothélial (SRE).

Les résultats sont intéressants car agissant par un méca-nisme différent sur l'hémostase ; ils permettent de faire la part entre les phénomènes spécifiques et non spécifiques trouvés dans les C.I.V.D.

Quant au venin de serpent (la Reptilase, extrait du venin de Bothrops Athrox et l'Arvin, extrait du venin de la vipère de Malaisie) son action se traduit par une fibrinopénie très franche, sans modifica-tion des plaquettes et des facteur V et VIII.

#### B - Les résultats observés

##### a) Conséquences anatomo-cliniques

C'est avec la thrombine et les produits thromboplasti-ques que le tableau est le plus net chez l'animal. C'est celui que nous détaillerons. Il dépend avant tout des modalités expérimentales.

1) l'injection rapide de thrombine entraîne la mort de l'animal dans un tableau hémorragique avec thrombose massive et diffuse prédominant dans la petite ou la grande circulation selon que l'injec-tion est intra-veineuse ou intra-aortique.

2) l'injection lente, de doses modérées, détermine un état de collapsus cardio-vasculaire, un syndrome hémorragique avec pur-pura, suffusions capillaires multiples et diarrhée sanglante. A l'autop-sie, aucune thrombose n'est retrouvée dans les gros vaisseaux, par contre, une obstruction des capillaires du poumon, du foie, du rein, des muqueuses digestives et de l'épiderme, est constante.

3) l'injection très lente enfin, reste sans effet sur la crase sanguine.

b) Conséquences biologiques

Nous avons regroupé dans un tableau (Tableau N° 1) les différents troubles biologiques observés dans un état de C.I.V.D. expérimentale. L'injection déclenchante détermine :

- un effondrement rapide des facteurs I, V, VIII et XIII, éléments qui peuvent être un substrat possible pour la thrombine.
- une diminution rapide du nombre de plaquettes qui remonte dès la fin de l'injection.
- l'apparition dans la circulation de produits de dégradation de la fibrine, mise en évidence par leur pouvoir inhibiteur sur la fibrinoformation (anti-thrombine VI de NIEWIAROWSKI)
- enfin, une activité fibrinolytique plasmatique, transitoirement exagérée, responsable de la lyse rapide des microthrombi.

|                                                 | FIBRINOGENE | PLAQUETTES | V | VIII | XIII | P.D.F. |
|-------------------------------------------------|-------------|------------|---|------|------|--------|
| THROMBINE                                       | ↘           | ↘          | ↘ | ↘    | ↘    | +      |
| THROMBOPLASTINES<br>et<br>EXTRAITS TISSULAIRES: | ↘           | ↘          | ↘ | ↘    | ↘    | +      |
| VENINS DE SERPENT<br>STAPHYLOCOAGULASE          | ↘           | N          | N | N    | N    | +      |

TABLEAU N° 1 : TRADUCTION BIOLOGIQUE DES C.I.V.D. EXPERIMENTALES

c) Prévention des C.I.V.D. expérimentales (Tableau N°2)

Les manifestations cliniques anatomiques et biologiques des syndromes de défibrination expérimentaux sont généralement prévenus par l'administration préalable d'Héparine. Ceci est surtout vrai lorsque l'activation de la coagulation se fait par les voies physiologiques habituelles.

L'action des venins de serpent n'est pas modifiée par l'Héparine ou les anti-thrombines physiologiques.

L'action de la staphylocoagulase est spécifiquement inhibée par la Streptokinase.

|                      | HEPARINE | PLASMINE | STREPTOKINASE |
|----------------------|----------|----------|---------------|
| THROMBINE            | +        |          |               |
| THROMBOPLASTINES     | +        |          |               |
| et                   |          |          |               |
| EXTRAITS TISSULAIRES | +        | +        |               |
| VENIN DE SERPENT     | 0        | +        |               |
| STAPHYLOCOAGULASE    | 0        |          | +             |

TABLEAU N° 2 : PREVENTION DES C.I.V.D. EXPERIMENTALES

2 - METHODES INDIRECTES DE PROVOCATION DES C.I.V.D. :  
FACTEURS FACILITATEURS

Elles font appel à l'activité thromboplastinique tissulaire. Leurs résultats sont d'interprétation plus complexe que ceux des méthodes directes, mais elles sont plus proches des situations observées en clinique humaine.

#### A - Hémolyse intra-vasculaire

L'hémolyse intra-vasculaire est provoquée chez l'animal par l'injection de sang hétéro-spécifique (120, 280) ou de sang homologue après transfusions itératives (MELNICK).

L'expérience reproduit les circonstances de l'accident transfusionnel par incompatibilité chez l'homme : thromboses diffuses, état de choc, syndrome biologique de C.I.V.D.

L'hémolyse libère dans le torrent circulatoire le contenu globulaire : outre les substances enzymatiques et l'hémoglobine, il y a des fragments phospholipidiques de membranes, doués de propriétés thromboplastiniques (Erythroplastines). Ces substances sont épurées par le système réticulo-endothélial. Les facteurs hémolytiques agissent comme des accélérateurs de la C.I.V.D., mais n'en constituent pas un médiateur direct ou indirect.

En outre, le choc immunologique associé favorise la coagulopathie.

Enfin, pour BRAIN, l'hémolyse peut être une conséquence de la C.I.V.D., les hématies venant se fragmenter au contact ou à l'intérieur des thrombi. (Ceci peut expliquer l'hémolyse qui accompagne le syndrome néphro-anémique de l'enfant, expression rénale de la microangiopathie thrombotique de MOSCHOVITZ).

#### B - Phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN

(25, 29, 155, 220, 254).

Décrit par SANARELLI (1924) (229) et SHWARTZMAN (1928), le phénomène qui porte le nom de ces deux auteurs traduit un état d'hypersensibilité non spécifique de l'organisme animal. Longtemps interprété comme une réaction immunologique (86, 155), difficile à classer parmi l'hypersensibilité anaphylactique ou l'hypersensibilité spécifique de type ARTHUS.

Les travaux de LASCH et Coll. (150), TAUB (253), BOUVIER (51), SELYE (238) et LARCAN (146) ont permis la compréhension du phénomène, montrant qu'il était en fait la reproduction expérimentale des C.I.V.D.

a) Les faits (figure N° VIII page 44).

1) Phénomène de type SANARELLI (ou phénomène de SHWARTZMAN généralisé des Anglo-Saxons).

L'injection par voie veineuse à un lapin d'une petite quantité, non létale, d'un produit bactérien (germe vivant ou endotoxine) reste sans effet apparent.

Si après un intervalle de temps relativement court (10 à 24 heures), on répète la même injection, l'animal présente un état morbide aigu associant collapsus, thromboses et nécrose hémorragique, mortels.

Anatomiquement, on trouve une congestion splachnique des lésions de nécrose hémorragique siégeant dans le tube digestif, le foie, et surtout une lésion très caractéristique représentée par la nécrose corticale rénale avec aspect de glomérulite proliférante, dépôt fibrinoïde et microthrombi au niveau du floculus.

2) Phénomène de SHWARTZMAN localisé

- La première injection (injection préparante) est faite par voie sous-cutanée. Elle ne détermine aucune lésion inflammatoire.

- Après un intervalle de temps identique, la deuxième injection (injection déclenchante) faite par voie intra-veineuse à dose non toxique entraîne une nécrose hémorragique étendue siégeant autour de la première injection.

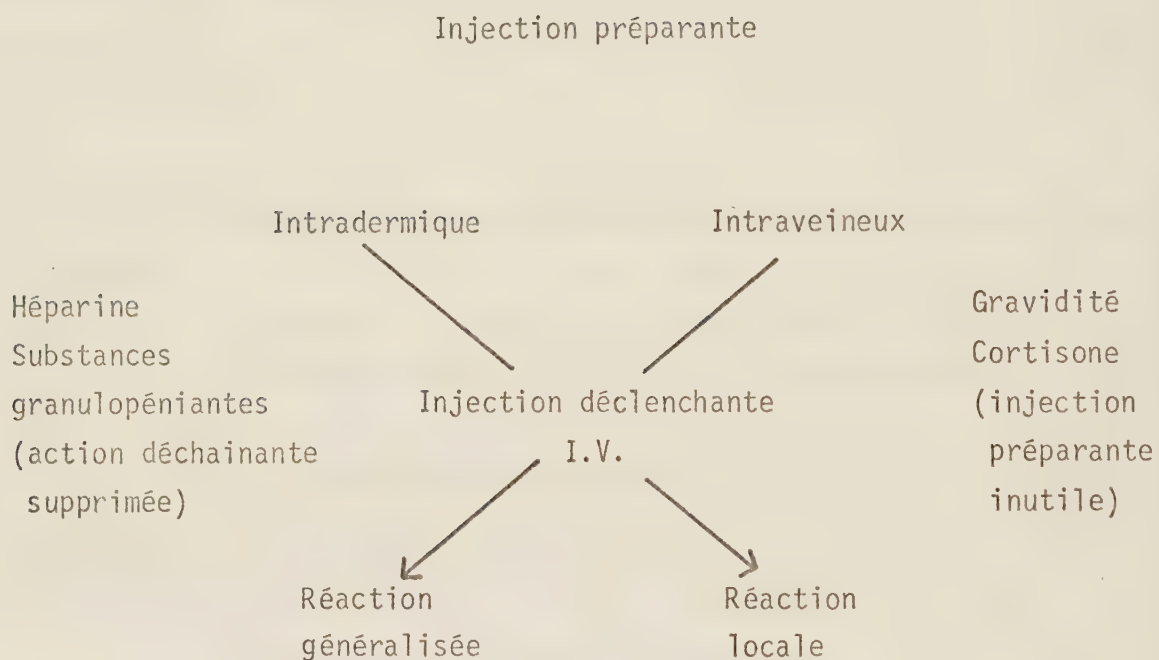
L'étude histologique montre, après la première injection, des lésions endothéliales locales, nettes avec ballonnements cellulaires, épaissement de la paroi vasculaire distendue par un granulome lympho-granulocytaire.

FIGURE VIII: PHENOMENE DE SANARELLI-SHWARTZMAN  
(d'après PFAU et Coll

---

Facteur inhibiteur

Facteurs favorisants



Après la deuxième injection, localement se produit une adhérence plaquettaire sur l'endothélium, puis des dépôts de fibrine et des microthrombi.

3) La substance préparante est le plus souvent un filtrat de culture microbienne (vibrion cholérique, Salmonella Typhi, Shigelle, Colibacille, Méningocoque). Tous germes gram négatif qui ont en commun la propriété de posséder une endotoxine.

D'autres microbes ont été utilisés : Candida Albicans par THIERS et Coll. (254, 255), cultures de virus grippal.

L'endotoxine peut également être remplacée par des substances diverses, encre de chine, Thorotrast (239), bleu Trypan, amidon, complexe antigène-anticorps, carbone, etc...

La substance déclenchante n'est pas spécifique et n'a pas obligatoirement de relation avec la première substance. Cependant, il s'agit le plus souvent d'une endotoxine (dans l'expérience de SANARELLI, la substance préparante est une toxine du vibrion cholérique, la substance déclenchante une toxine de colibacille).

Enfin, ces deux substances doivent être faites à dose convenable, minime mais non léthale.

#### b) L'analyse des faits. (63)

Elle montre qu'après une courte période d'hypercoagulabilité initiale par activation des facteurs V et IX, succède une période d'hypocoagulabilité consécutive à une consommation des facteurs de coagulation (I, II, V, VIII, plaquettes).

L'étude des thrombi en immunofluorescence confirme la présence de fibrine.

L'injection intra-veineuse d'Héparine ou de Streptokinase (150, 155) empêche la survenue de la réaction d'hypersensibilité, renforçant l'analogie entre la C.I.V.D. humaine et le phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN.

c) Rôle du système réticulo-endothélial et des phagocytes

Certains faits montrent à l'évidence la prépondérance du SRE dans ces phénomènes :

- Les injections préparantes quelles qu'elles soient ont en commun un potentiel de fixation sur le SRE.

- Les agents granulopéniants (sérum anti-granulocyte, antiméitotiques) ne permettent pas à la réaction localisée ou généralisée d'apparaître.

Il semble, d'après les travaux de LASCH, LEE et WALSH, Mc KAY, que le SRE intervient dans le nettoyage des dépôts fibrineux.

Chez l'animal intact, l'injection préparante, par l'intermédiaire d'une dégranulation des polynucléaires, libère une grande quantité d'enzymes lysosomiaux dans la circulation. (THOMAS, 257). Ces enzymes, créant des altérations endothéliales qui activent le facteur XII et sur lesquels viennent adhérer les plaquettes, sont de véritables initiateurs de la coagulation. Le rôle déclenchant de la seconde injection semblerait lié à un blocage du SRE par les produits intermédiaires de la fibrinoformation apparus après la première injection, empêchant l'épuration ultérieure des produits intermédiaires et terminaux de la coagulation.

Certains faits plaident pour cette interprétation : le phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN peut apparaître dès la première injection dans toutes circonstances où le fonctionnement du SRE est transitoirement perturbé :

- chez l'animal gravide, la gestation altérant le fonctionnement du SRE.

- par administration préalable de Cortisone (257) ou de substances mobilisant les phagocytes (Thorotrast, Bleu Trypan) (239).

### 3 - CONCLUSION

L'étude expérimentale des syndromes de défibrination.

- précise la sémiologie biologique et clinique ;
- permet une meilleure compréhension des troubles de l'hémostase observée en pathologie humaine au cours :
  - des hémolyses intra-vasculaires ;
  - des accidents hémorragiques de la gravido-puerpéralité.
  - des septicémies en particulier à gram négatif.
- montre le rôle déterminant des thromboses disséminées dans la létalité des accidents et de l'action apparemment protectrice de la fibrinolyse secondaire locale qui est un phénomène constant.
- suggère enfin certaines attitudes thérapeutiques devant des situations cliniques sinon identiques, du moins comparables aux situations expérimentales.

### IV - DONNEES PHYSIOPATHOLOGIQUES

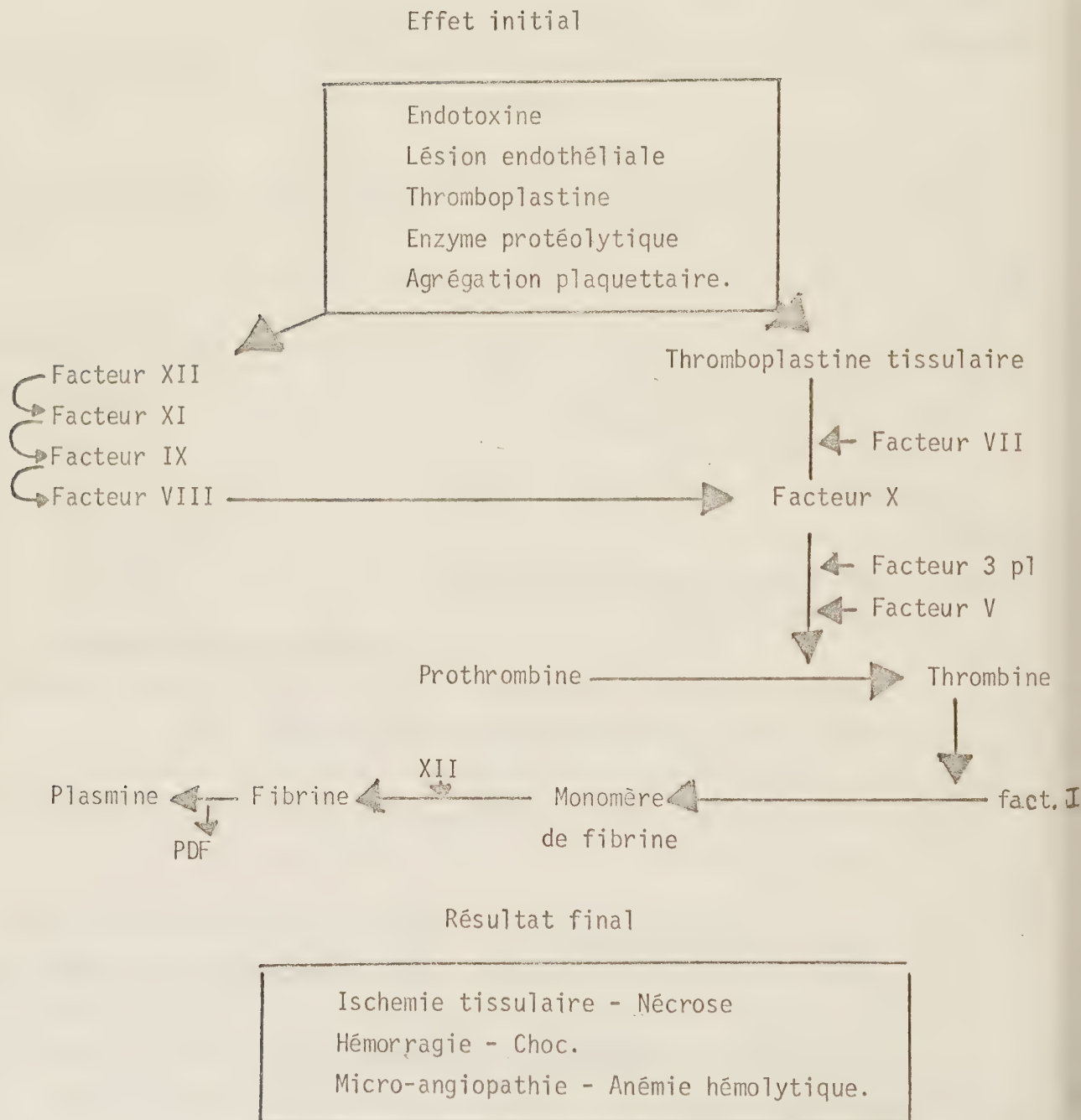
A partir de ces données expérimentales, se déduit un schéma physiopathologique complexe des différentes circonstances pouvant induire une C.I.V.D. chez l'homme (Figure N° .IX, page 48).

En pathologie, les C.I.V.D. vont évoluer au cours de trois types d'agression.

- Les atteintes des cellules endothéliales permettent une double activation du système de coagulation, par la voie intrinsèque en découvrant le collagène sous-jacent où s'activera le facteur XII, par la voie extrinsèque en libérant les phospholipides tissulaires.

FIGURE N° IX : SCHEMA DE LA C.I.V.D.

(d'après HATAWAY)



- Les lésions tissulaires et/ou plaquettaires qui réalisent une activation de la voie intrinsèque.

- Les lésions plaquettaires et érythrocytaires qui, par libération de la fraction phospholipidique, permettant le fonctionnement optimal des deux voies de coagulation.

Ces mécanismes très complexes ne sont jamais isolés, au contraire, la survenue d'un syndrome de consommation nécessite l'association de deux de ces occurrences.

### 1 - FACTEURS DECLENCHANTS : ROLE DES THROMBOPLASTINES

Le primum movens de l'activation de la coagulation est due à l'introduction ou à la libération dans la circulation de substances thromboplastiniques qui aboutissent à la formation rapide de thrombine.

#### A - Libération de thromboplastine extrinsèque

Elle résulte de l'introduction dans le plasma de substance étrangère dont l'origine est variée :

- thromboplastine tissulaire (171) d'origine pulmonaire, prostatique, placentaire et utérine, libérée à l'occasion d'agressions variées, au premier rang desquelles la chirurgie thoracique et du petit bassin.

Les tissus cancéreux sont également générateurs de fractions thromboplastiniques.

- L'érythroplastine libérée par l'hémolyse intra-vasculaire.

- Les produits de destruction des leucocytes.

- Le liquide amniotique qui perd son action thromboplastinique lorsque, par épuration, on élimine le vernix caseosa et le méconium.

B - Activation de la voie intrinsèque

Elle passe par une lésion endothéliale (163) qui rend apparent le tissu sous-jacent, par une activation des facteurs contacts, et par une augmentation de l'agrégation plaquettaire.

a) L'altération endothéliale relève de causes variées

- Les toxines bactériennes : exotoxines des germes gram positif (272) ou endotoxines des germes gram négatif (100, 103, 163, 170, 185). Leur rôle dans la genèse d'une C.I.V.D. est multiple : lésion endothéliale, accélération de l'agrégation et de la métamorphose visqueuse des plaquettes (127) ; blocage de l'épuration hépatique des P.D.F. ; enfin, action directe sur la coagulation (staphylocoagulase) ou action hémolysante.

- un conflit antigène-anticorps (227).

b) L'activation du facteur XII dépend également de plusieurs éléments :

- contact avec les substances rendues mouillables ;

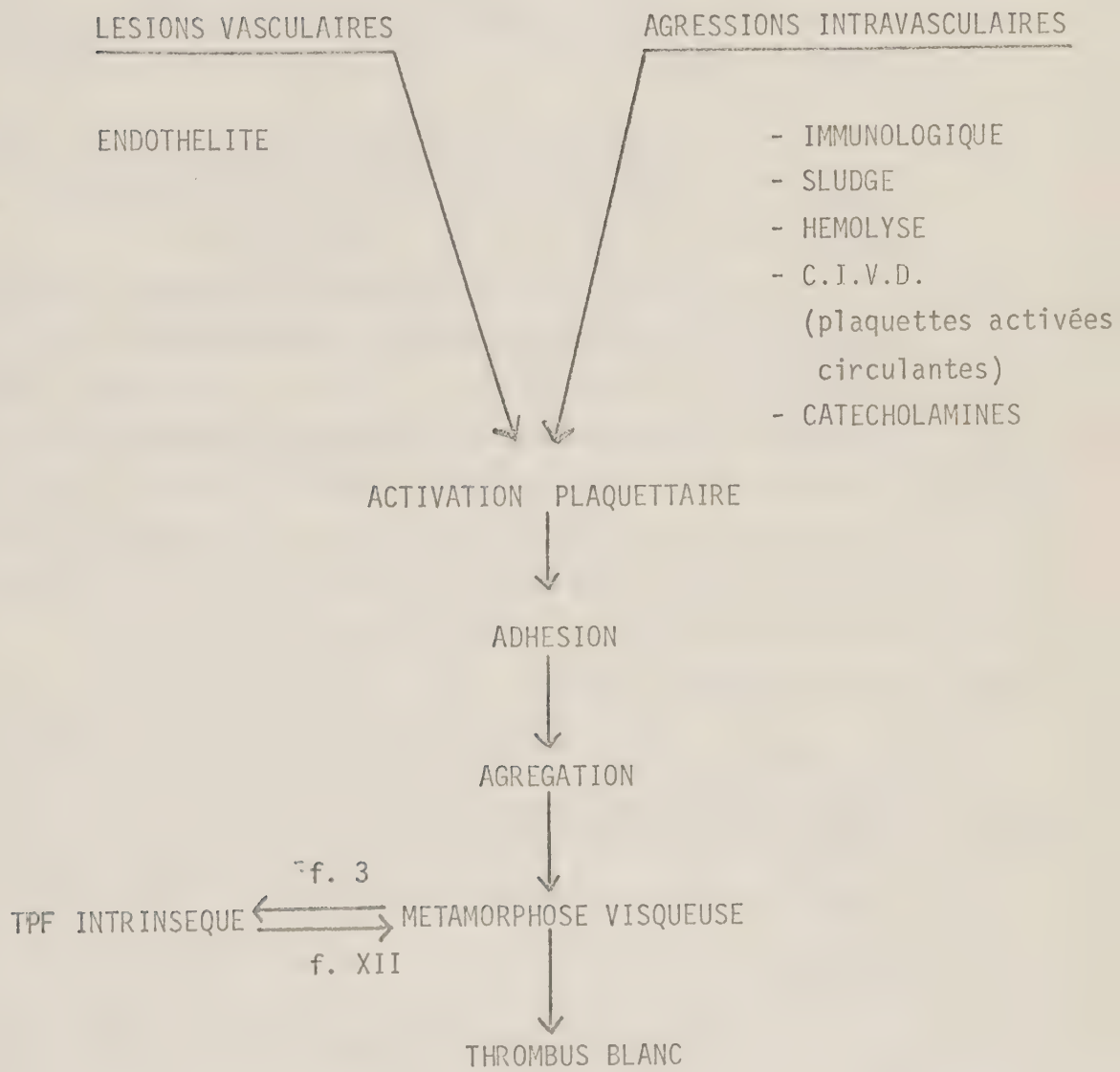
- action de l'Histamine et des Kinines ;

- au cours des circulation extra-corporelles (199), des transfusions sanguines, des cathétérismes intra-vasculaires, lorsque le matériel utilisé n'est pas entièrement siliconé.

- injection de certaines substances médicamenteuses (Dextran).

c) L'agrégation plaquettaire est largement exagérée par la thrombine, les enzymes protéolytiques, les complexes antigène-anticorps, les catécholamines ainsi que par certains phospholipides qui peuvent avoir une action comparable au facteur 3 plaquettaire (RODRIGUEZ-ERDMANN) (Figure N° XX, page 51).

Figure N° X : ACTIVATION DES PLAQUETTES DANS LA C.I.V.D.



## 2 - FACTEURS FAVORISANTS

Leur rôle vient s'ajouter aux facteurs précédents :

A - Le blocage du SRE tel qu'il peut être réalisé par une corticothérapie prolongée, une chimiothérapie immuno-suppressive, les états de choc, les cirrhoses, la gestation ou pendant la période néonatale.

B - Les états d'hypercoagulabilité (118) sont presque constamment retrouvés au départ d'une C.I.V.D., qu'ils soient induits par :

- l'acidose tissulaire qui accompagne un état de choc. L'hypercoagulabilité sanguine pourrait dans ce cas être liée à l'hyperlactacidémie des métabolismes cellulaires anoxiques, aggravée elle-même par l'élévation du taux sanguin des catécholamines induites par le stress (120, 121, 199, 238). L'Héparine par ailleurs perd son efficacité quand le pH sanguin s'abaisse. Elle est nulle lorsque le pH est à 7 (RABY, 200). Les solutions alcalinisantes (Bicarbonate, Trisaminol) préviennent les C.I.V.D. du choc expérimental (120)

- la présence en grande quantité de facteurs ou substrats de coagulation, tels qu'on peut l'observer pendant la grossesse (119) les syndromes infectieux ou inflammatoires, le stress. En outre, une exagération de l'adhésivité et de l'agrégabilité plaquettaire est constante au cours des syndromes infectieux.

## C - Les facteurs hormonaux (McKAY, 164)

Nous avons évoqué à plusieurs reprises le rôle facilitateur des catécholamines dans l'apparition d'un syndrome de consommation (activation du facteur XII, facilitation de l'agrégabilité plaquettaire). Ce rôle n'est pas dévolu qu'aux seules substances adrénérgiques, il a été reconnu à d'autres produits vaso-actifs : histamines, kinines.

MARGARETTEN (171) a pu induire chez l'animal présentant une C.I.V.D. expérimentale, une nécrose hémorragique des surrénales par injection d'A.C.T.H. Ceci serait à rapprocher des constatations faites au cours du rare syndrome de WATERHOUSE-FRIDERICHSEN.

#### D - Rôle de la gravido-puerpéralité.

Réunissant toutes les conditions requises pour faciliter l'éclosion d'une C.I.V.D., la grossesse intervient :

- par un dysfonctionnement du SRE ;
- une hypercoagulabilité sanguine ;
- par une diminution de l'activité fibrinolytique ;
- par l'existence d'un conflit immunologique ;
- par un état hormonal propice enfin.

E - Le rôle des lipides est imprécis. Il semble se faire autant par une augmentation de la coagulabilité que par une inhibition de la fibrinolyse.

### 3 - FACTEURS AGGRAVANTS

Certains facteurs vont favoriser l'agrégation des thrombi-fibrineux. Ce sont :

A - Les facteurs responsables d'un ralentissement ou d'une stase de la micro-circulation.

- la diminution du débit cardiaque quelle qu'en soit la cause : hémorragie, hypovolémie, asystolie aiguë.

- l'altération anatomique du lit vasculaire des malformations congénitales capillaires ou artério-veineuses.

- la vaso-constriction artériolaire due à la sécrétion de catécholamine, mais aussi de sérotonine plaquettaire, de fibrinopeptides B.

- la dilatation des capillaires et veinules sous l'influence de l'histamine, des kinines, de l'acidose et de l'hypoxie.

- l'augmentation de la viscosité sanguine tributaire de l'effet Sludge des éléments figurés.

B - Sidération des synthèses protéiques par un état de choc ou un état marastique favorisant l'effondrement des facteurs de coagulation qui sont consommés par la C.I.V.D.

C - L'inhibition de la fibrinolyse physiologique constitue également un mécanisme favorisant puisqu'elle supprime un moyen de défense de l'organisme. Ceci est réalisé au cours de la grossesse, des cirrhoses, ou par un traitement antifibrinolytique malencontreux.

Pour conclure, il faut insister sur les deux conditions particulièrement favorables et aggravantes qui sont représentées par la grossesse d'une part et l'état de choc d'autre part. Ce dernier entretient avec la C.I.V.D. des relations d'aggravations réciproques qui en font toute la gravité.

#### 4 - EVOLUTION NATURELLE D'UNE C.I.V.D.

L'évolution naturelle d'une C.I.V.D. passe par trois phases d'inégale importance (199).

- une phase d'hypercoagulabilité souvent fugace et difficile à saisir, correspondant à l'activation des facteurs thromboplastiniques (et alors mesurables) ou liée à l'adhésivité plaquettaire exagérée.

- une phase d'hypocoagulabilité qui attire l'attention par la survenue d'une diathèse hémorragique compliquée de thromboses vasculaires, associées à un tableau biologique correspondant à la consommation des facteurs.

- une phase réactionnelle de fibrinolyse, mécanisme correcteur déclenché et entretenu par l'apparition de microthromboses. Elle peut cependant impliquer la persistance voire l'aggravation des manifestations hémorragiques. Traduite par la présence de P.D.F., elle peut être au premier plan et en imposer pour une fibrinolyse primaire.

A ce stade, le processus hémorragique a alors tendance à s'auto-entretenir et ne s'arrêtera que sous certaines conditions.

- l'arrêt de l'activité pro-coagulante.
- la disparition des dépôts de fibrine.
- la restauration d'un taux normal de facteur de coagulation et de plaquettes.

## V - DONNEES ETIOLOGIQUES

-----

Evoluant sur un mode brutal et dramatique ou lent et chronique, le processus de coagulation intra-vasculaire peut se rencontrer dans de nombreuses circonstances pathologiques qui se déduisent des données pathogéniques ( 191)

HARDAWAY et McKAY ( 118, 164 ) en établissent une liste impressionnante systématisée en 10 rubriques physiopathologiques. Nous croyons pouvoir en isoler une onzième par le côté exceptionnel de la pathologie néo-natale (12) (Tableau N° 3 , page 56).

Il faut noter que parmi ces circonstances étiologiques, nombreuses sont celles réputées responsables de fibrinolyse primaire. La méconnaissance des processus de C.I.V.D. et son intrication fréquente avec une fibrinolyse secondaire expliquent ces analogies.

Notre propos n'est pas de détailler ces différentes circonstances étiologiques. Cependant, nous isolerons, pour mieux les reprendre dans un chapitre ultérieur, les C.I.V.D. rencontrées en pathologie infectieuse.

### 1 - C.I.V.D. ET PATHOLOGIE INFECTIEUSE

C'est dans ce cadre que l'on est tenté de reconnaître souvent des équivalents du syndrome de SANARELLI-SHWARTZMAN ( 271 ) en raison des constatations cliniques, biologiques de l'effet spectaculaire de l'héparinothérapie, ou enfin des constatations anatomiques de nécrose hémorragique, ou nécropsique de thrombose disséminée en particulier des vaisseaux surréniaux.

TABLEAU N° 3

CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES DES C.I.V.D. EN CLINIQUE HUMAINE  
(d'après HARDAWAY et Mc KAY)

---

- 1 - Hémolyse intra-vasculaire :  
Transfusion incompatible : hémoglobinurie paroxystique nocturne ;  
hémoglobinurie paroxystique a Frigore ; hémoglobinopathie ;  
purpura thrombo-hémolytique thrombocytopénique ;  
anémies hémolytiques acquises.
- 2 - Passages dans le sang circulant d'extraits tissulaires.  
Carcinome métastasant ; leucose aiguë promyelocytaire ;  
môle hydatiforme ; circulation extra-corporelle.
- 3 - Endotoxines bactériennes circulantes ;  
Injection de sang contaminé ; infection post-abortum et  
rupture prématurée des membranes ; méningococcémies ;  
diarrhées infantiles ; pyodermite gangréneuse.
- 4 - Formation de complexe antigène-anticorps.  
Choc endotoxinique, phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN.
- 5 - Agents physiques et chimiques :  
Enzyme protéolytique ; P.A.H. ; embolie amniotique ; crises  
nitritoïdes ; électrocution ; brûlures.
- 6 - Anoxie, anoxémie :  
Crush syndrome, Epinephrine, Ergot, arrêt cardiaque.
- 7 - Inhibiteurs circulants de la fibrinolyse :  
Acide Epsilon - amino caproïque.
- 9 - Thrombocytémie.
- 10 - Divers  
Eclampsie ; réactions médicamenteuses ; maladies thrombo-  
emboliques ; morsure de serpent.
- 11 - Néonatale (12).  
Détrousse respiratoire idiopathique (M.M.H.) ;  
Nouveau-né de mère diabétique, de mère présentant une  
toxémie gravidique, un D.P.P.N.I., une grossesse gemellaire  
avec foetus macéré.  
Etats septiques néonataux, infections congénitales.  
Attrition tissulaire.

Le syndrome peut s'observer au cours de septicémies, de viroses, de rickettsioses ou de certaines maladies parasitaires (candidose, paludisme, toxoplasmose) (135).

On devra cependant l' "attendre" plus particulièrement au cours :

- des septicémies à entérobactéries avec choc toxi-infectieux (31, 64), plus rarement des septicémies à germes gram positif (272).

- du purpura fulminant habituellement méningococcique plus exceptionnellement au cours de streptococcies, de staphylococcies ou de septicémies à Coli.

- du purpura nécrotique en plaques qui peut s'observer à la phase de convalescence des maladies infectieuses bénignes (varicelle).

- du syndrome de Waterhouse-Friderichsen avec purpura, hémorragie et thrombose surrénalienne.

- du coma algide du choléra ou des syndromes neurotoxiques du nourrisson par entérite infectieuse.

- enfin, les accidents vaccinaux, en particulier dus aux vaccins typho-paratyphiques, sont très évocateurs du syndrome de SANARELLI-SHWARTZMAN.

Bien d'autres infections peuvent être en cause, tant sont opportunistes les C.I.V.D. et généraux les mécanismes qui les déclenchent. Nous y reviendrons.

## 2 - LES AUTRES CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

Elles ne seront qu'évoquées. Avec STREIFF et LARCAN (146, 147, 148, 248), nous les classerons en quatre rubriques.

#### A - En pathologie obstétricale

L'hématome rétro-placentaire après décollement du placenta, l'embolie amniotique, la rétention de fœtus morts, sont trois causes classiques de défibrination. Elles ne représentent cependant qu'un quart des défibrinations gravido-puerpérales. Le reste est associé aux hémorragies de la délivrance, aux toxémies gravidiques, aux complications septiques du post-partum ou du post-abortum, au conflit immunologique Rh ou A B O.

#### B - En pathologie médicale

Les coagulopathies de consommation évoluant sur un mode aigu ont été rendues responsables des accidents hémorragiques, de l'hémolyse intra-vasculaire, qu'il s'agisse d'accidents transfusionnels, d'hémolyse auto-immune, du favisme ou de la maladie de MARCHIAFAVA-MICHELLI.

Il en est de même des pancréatites aiguës hémorragiques, des cirrhoses, des gastrites hémorragiques.

En hématologie enfin, ces accidents peuvent se voir au cours des leucémies aiguës à promyélocyte, des polyglobulies, des thrombocytemies, du purpura rhumatoïde.

Des formes plus chroniques peuvent s'observer au cours de certaines collagénoses et néoplasies viscérales métastasées.

Nous en rapprocherons la maladie de MOSCHOWITZ et le curieux syndrome de KASSABACH-MERRITT associant hémangiome géant et C.I.V.D.

#### C - En pathologie chirurgicale

Notamment après chirurgie pulmonaire, chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle, en particulier chirurgie des cardiopathies congénitales ou chirurgie prostatopelvienne.

#### D - Post-Agressives

On peut rechercher une C.I.V.D. au cours d'agressions variées, et plus particulièrement au cours des états de choc, qu'il s'agisse du choc hémorragique, endotoxinique, anaphylactique, d'accident d'envenimation après morsure de serpent.

- de traumatismes, brûlures, embolies graisseuses, syndrome de levée d'obstacle.

- d'intoxications variées, médicamenteuses ou phalloïdiennes.

- d'intolérance médicamenteuse par sensibilisation : Sulfamides, Ristocétine, analgésique, anti-vitamine K.

## VI - DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

=====

Le concept de coagulation intra-vasculaire est né sous le microscope (120, 121). Le syndrome fut d'abord défini par des critères plus morphologiques que cliniques ou biologiques, d'après ce qui semble être la lésion fondamentale : présence de dépôts fibrinoplaquettaires plus ou moins agrégés en thrombi disséminés dans l'ensemble de la circulation.

La présence de ces microthrombi disséminés aura deux conséquences :

- l'une, inhérente à leur généralisation, sera l'apparition d'hémorragies par consommation des facteurs.

- l'autre, liée à leur localisation, sera l'altération fonctionnelle profonde et souvent la nécrose ischémique de l'organe préférentiellement atteint.

En fait, la signature histologique d'une C.I.V.D. pose des problèmes souvent difficiles à résoudre :

- en raison de l'inconstance de concordance biologique et anatomique des tableaux (43, 175).

- en raison de la difficulté qu'il y a à vérifier in vivo l'étendue des lésions histologiques. Comme le font remarquer MAYER et Coll., on ne peut attendre de confirmation diagnostique à partir d'un matériel prélevé sur le malade, du fait du danger d'une biopsie à

l'aveugle en période hémorragique, de son caractère forcément parcellaire et de l'inégale répartition des thrombi dans les organes. Ce problème a pu être ponctuellement résolu lors d'un temps chirurgical qui autorise une biopsie dirigée ou par les prélèvements cutanés superficiels.

- les examens nécropsiques par contre, s'il permettent les prélèvements étagés et multiples de chaque viscère, comportent aussi leur difficulté d'interprétation.

La constatation d'une diffusion des lésions thrombohémorragiques est un argument de poids en faveur d'un processus de coagulation intra-vasculaire. Cependant, elle ne peut montrer que la présence de lésions minimales et localisées :

- soit parce qu'il y a eu fibrinolyse précoce in vivo, expliquant l'apparente discordance entre un tableau biologique franc et l'absence de thrombi (250).

- soit parce qu'il existe d'authentiques processus de coagulation intra-vasculaire localisés qui peuvent rester cliniquement latent ou s'accompagner d'une coagulopathie de consommation sévère (RABY, 199). Les hémangiomes géants de KASSABACH-MERRITT en sont un bel exemple. Il n'est pas douteux que de telles formes puissent expliquer la généralisation brutale d'un syndrome thrombo-hémorragique qui vient précipiter l'évolution d'une infection.

## 1 - LES LÉSIONS MACROSCOPIQUES

Elles associent de façon variable thromboses, hémorragies et nécroses (43).

### A - Les thromboses

Elles sont rarement visibles car leur siège préférentiel sont les petits vaisseaux : artérioles, capillaires, veinules beaucoup plus rarement. En fait, cette localisation serait la plus fréquente pour SZEKELY (250).

## B - Les hémorragies

Les hémorragies sont très régulièrement retrouvées. Elles peuvent être superficielles, cutané-muqueuses, allant du simple purpura pétéchial à l'ecchymose, mais toujours associées à des hémorragies viscérales généralement graves.

Les organes les plus souvent atteints sont le tissu cérébro-méningé, les poumons, les surrénales surtout lors des septicémies méningococciques définissant le syndrome de Waterhouse-Friderichsen, le pancréas et le tube digestif. Le cœur et le foie, par contre, semblent être souvent respectés.

## C - Les nécroses

Elles peuvent intéresser tous les organes, mais leur siège de prédilection est le rein. La nécrose corticale rénale, bien que rarement observée en pratique, se voit cependant avec une certaine fréquence lors des septicémies post-abortum anuriques. (10, 39, 113, 141).

## 2 - LES LESIONS HISTOLOGIQUES

### A - L'obstruction vasculaire

Elle est le fait de dépôts de fibrine que HARDAWAY classe de façon un peu arbitraire en six catégories. Il semble préférable avec BODDAERT (43) et LARCAN (148) de les regrouper en trois types : fibreux, fibrino-leucocytaire, et globulaire.

La mise en évidence de ces micro-thromboses nécessite l'utilisation d'un colorant spécifique de la fibrine : l'hématoxyline phosphotungstique de MALLORY. Les dépôts de fibrine apparaissent sous forme de filaments groupés adhérents à l'endothélium, ou libres dans la lumière, de réseaux lâches enserrant des amas globulaires, de caillots denses obstructif enfin.

B - Leurs sièges préférentiels selon BODDAERT et Coll. (43) à propos d'une série de 23 cas, semblent être le poumon (21 fois), les surrénales et le pancréas (13 fois), le foie (12 fois), et le rein (11 fois), le tube digestif (8 fois). Les atteintes spléniques, thyroïdiennes et génitales sont rares.

SZEKELY et AMSTUTZ ( 250 ) retrouvent pour leur part, dans une série de 30 autopsies de sujets décédés de choc toxi-infectieux, des proportions très similaires avec préhémence des lésions pulmonaires et relative rareté des lésions rénales.

C - Les lésions endothéliales ( 163 ) paraissent très constantes dans les syndromes observés au cours de choc endotoxinique, des viroses, des rickettsioses. Leur étude en microscopie électronique (165, 171 ) confirme le gonflement cellulaire, la présence de dépôts de fibrine entre la basale et l'endothélium et de placards cellulaires circulants.

D - Les lésions non spécifiques sont très fréquemment rencontrées : congestions vasculaires ou lésions infarctoïdes localisées ou massives par thromboses artérielles ou veineuses.

## VII - DONNEES CLINIQUES

=====

Dans le contexte de l'infection, la coagulopathie de consommation évolue le plus souvent sur un mode aigu, responsable de manifestations brutales et alarmantes ( 165 ), cependant aucune de ces manifestations, isolément, n'a de valeur spécifique (1, 9, 80) et c'est sur un faisceau d'arguments étiologiques, cliniques et biologiques que le diagnostic sera évoqué.

La symptomatologie associe de façon variable des manifestations hémorragiques, ischémiques et un état de choc.

### 1 - LES MANIFESTATIONS HEMORRAGIQUES

Sont au premier plan, représentés par l'association variable

- d'un saignement persistant au point d'effraction cutané (ponction veineuse, perfusion ou cathétérisme veineux, shunt de dialyse extra-rénale suivant le cas)

- de grandes hémorragies cutanéomuqueuses avec purpura de tout type, épistaxis, gingivorragies.

- d'hémorragies profondes affectant tous les viscères, d'allure et d'évolution catastrophiques : hématomes ou hémoptysies, accidents cérébro-méningés localisés ou diffus, métrorragies.

## 2 - LES MANIFESTATIONS ISCHEMIQUES

Elles sont la traduction des thromboses micro-circulatoires avec : purpura nécrotique en plaques, acrocyanose, gangrène distale, nez noir, détresse respiratoire sine materia, souffrance encéphalique avec troubles de conscience et convulsions, insuffisance rénale avec gros rein hématurique, manifestations d'insuffisance surrénalienne aiguë.

3 - L'ETAT DE CHOC, quelque soit son type est très constant, mais on ne peut savoir s'il est cause ou conséquence de la coagulopathie. Une fois installé, il se crée entre eux un cercle vicieux très difficile à rompre (119, 120, 146, 269).

## VIII - DONNEES BIOLOGIQUES

-----

La provocation expérimentale des C.I.V.D. et leur vérification dans ces circonstances apportent des renseignements théoriques qui laissent prévoir que la caractérisation de tel syndrome est aisée (138). Dans ces conditions, le profil biologique de la C.I.V.D. repose sur un ensemble d'éléments positifs (fibrinopénie, diminution des facteurs II, V, VIII, XIII, thrombopénie) et négatifs (temps de thrombine, temps de lyse des euglobulines, taux de plasminogène normaux ; absence de P.D.F.).

En fait, dans la pratique clinique, et encore plus dans les états de C.I.V.D. aigus, il y a une réelle difficulté à systématiser un processus dynamique rapide fait de trois phases intriquées : hypercoagulabilité, puis consommation des facteurs et enfin fibrinolyse. Chacune de ces phases possède une traduction biologique particulière que nous allons essayer d'isoler pour une meilleure compréhension des faits, bien que cette attitude ne soit pas de mise dans la pratique clinique.

## 1 - SIGNES BIOLOGIQUES A LA PHASE D'HYPERCOAGULABILITE

Pour certains auteurs (183, 199), il est rare, voire même impossible de pouvoir saisir cette période extrêmement fugace dans l'évolution d'une C.I.V.D. aiguë.

Parmi les modifications les plus caractéristiques, le raccourcissement des tests globaux de coagulation, l'hyperfibrinogénémie, sont moins nettes que les perturbations du thrombélastogramme avec diminution des constantes horizontales ( $r + k$ ) et augmentation des constantes transversales signant l'état de thrombophilie (201, 271).

## 2 - SIGNES BIOLOGIQUES DE LA COAGULOPATHIE DE CONSOMMATION

C'est dans cette seconde phase d'hypocoagulabilité réelle que s'extériorise le trouble hémorragique et que le diagnostic sera porté devant les perturbations spécifiques de certains facteurs, arguments de poids pour le diagnostic entre consommation et fibrinolyse.

### A - Les facteurs "consommables"

Ce sont les facteurs d'hémostase présents dans le plasma, absents dans le sérum : plaquettes, fibrinogène, prothrombine et complexe prothrombinique, facteur XIII. Leur taux circulant est un reflet d'un équilibre entre leur synthèse hépatique et leur consommation ou leur catabolisme. C'est dire que s'ils sont normalement effondrés dans les C.I.V.D. les chiffres devront toujours être comparés aux chiffres antérieurs, en particulier dans les affections où la synthèse hépatique a tendance à être accélérée (syndrome inflammatoire, infection, carcinomatose...).

#### a) les plaquettes

La thrombopénie est le signe le plus constant de la coagulopathie. Il s'agit d'une diminution profonde du chiffre inférieur à 80 000 voire même inférieur à 50 000 éléments/mm<sup>3</sup>. Cette thrombopénie est différente des thrombopénies de production telles qu'on peut les voir à la phase initiale des septicémies. Le myelogramme lorsqu'il est fait montre une activité mégacaryocytaire normale (135).

Certains auteurs ont insisté sur l'aspect particulier des plaquettes (148, 271).

- plaquettes activées de SOKAL, présentant de nombreux pseudopodes, avec exagération de leur activité thromboplastinique et anti-héparinique par libération des facteurs 3 et 4 sur le thrombélasmogramme (183).

- plaquettes sériques, rondes non pseudopodiques, incapables de subir la métamorphose visqueuse et dont l'activité de structuration du caillot est diminuée.

#### b) Fibrinogène

La fibrinopénie est relativement fréquente. Le taux est souvent autour de 1 g. voire même inférieur à 0,50 g. Cependant, dans les affections qui comportent une réaction inflammatoire importante, le taux de fibrinogène peut être normal ou peu diminué (2 g.). En pathologie infectieuse, un syndrome hémorragique avec fibrinogène normal ne permet pas d'exclure la C.I.V.D. (108). C'est dans ces cas que l'on a préconisé l'utilisation d'un test au fibrinogène marqué (149, 242, 270) qui met en évidence l'accélération de la cinétique du facteur. Ce test très long ne peut avoir d'indication dans la pratique d'urgence.

#### c) Prothrombine et complexe prothrombinique

- l'allongement du temps de Quick traduit l'effondrement du taux de prothrombine (inférieur à 50 %) et du facteur V (inférieur à 25 %). Avec AMSTUTZ (10), il semble que l'on puisse tirer de ce dosage un argument pronostique, Au dessous de 25 %, la plupart de ses malades sont morts.

- perturbations du test de Biggs et Douglas par abaissement du facteur V et du facteur VIII.

#### d) Facteur XIII (199)

Son dosage est déterminé par la technique de tolérance à l'acide monoiodoacétique. MANDALAKI et JOSSO (138) ont mis en évidence sa disparition ou sa franche diminution au cours du syndrome. Il s'agit là encore d'un test difficile à réaliser, qui ne peut être confié qu'à un laboratoire hautement spécialisé et de ce fait perd de son intérêt.

### B - Les facteurs non consommables

Classiquement la concentration en facteur VII, IX et X n'est pas modifiée par le processus de défibrination. Cette notion théorique est souvent prise en défaut. En effet, ces facteurs synthétisés par le foie subissent à un moment de l'évolution de la C.I.V.D. le contre coup de l'état de choc associé au cours duquel les altérations fonctionnelles hépatiques sont précoces et profondes (269).

### C - Hypocoagulabilité réelle. Hypercoagulabilité potentielle.

Si l'appauvrissement du plasma en facteur d'hémostase se traduit par une hypocoagulabilité globale, bien mise en évidence par l'allongement des tests classiques, temps de Howell, temps de céphaline-Kaolin, thrombélastogramme, l'expérience prouve qu'il persiste très souvent à cette phase une hypercoagulabilité potentielle que l'on peut mettre en évidence par les tests de transfert à un sang témoin. RABY (201) a ainsi décrit :

- le temps de génération de thrombine induite.
- le temps de recalcification-fibrinogène.
- la mesure de l'hypocoagulabilité héparinique induite.

### 3 - PROFIL BIOLOGIQUE DE LA FIBRINOLYSE REACTIONNELLE

Au début de l'évolution, la recherche d'une fibrinolyse est généralement négative (183). Au stade plus avancé, il devient difficile de différencier la réaction secondaire d'une protéolyse primaire par exagération des activateurs.

A - Le dosage de la plasminémie et du plasminogène, contrairement à ce qui avait pu être avancé (38), ne semble pas présenter d'intérêt.

B - Les temps de lyse des euglobulines de VON KAULLA (271) restent d'interprétation très délicate. En l'absence de fibrinogène, il est difficile d'obtenir un caillot d'euglobulines (dont le fibrinogène fait partie). Il est nécessaire de corriger la fibrinopénie initiale, la lyse des euglobulines survient alors dans des délais qui excluent la fibrinolyse.

C - Le dosage des produits de dégradation de fibrine-fibrinogène (P.D.F.) semble être bien plus intéressant. Dans le cas où tous les tests classiques de diagnostic des C.I.V.D. sont mis en défauts et en l'absence de fibrinolyse circulante (VON KAULLA négatif), la présence de P.D.F. permet de préciser la cause de la défibrination, témoignant d'une fibrinolyse locale au niveau des microthrombi.

Leur mise en évidence repose sur des tests non spécifiques et spécifiques :

- parmi les tests non spécifiques, l'élévation du taux de thrombine déterminée après correction de l'hypofibrinémie semble constante. LARRIEU, MERSKY et NIEWAROWSKI ont montré la relation linéaire qui unit l'allongement du temps de thrombine à la quantité de P.D.F. sériques.

- les tests spécifiques sont immunologiques (248). Leur principe repose sur la communauté antigénique qui existe entre la molécule de fibrinogène et ses produits de dégradation, révélée par un immun sérum anti-fibrinogène.

Parmi les tests employés, seuls, le test de MERSKEY (inhibition de l'hémagglutination de globules rouges de mouton revêtus de fibrinogène, en présence d'immun sérum) et les tests au Latex, sont les plus rapides et sensibles. (limite de détection : 2 à 5  $\mu\text{g/ml}$ ).

L'immuno-électrophorèse (SALMON), le test de floculation (FEIRRERA) et les tests d'agglutination de staphylocoque (Clumping-test) sont lents et relativement grossiers (limite de détection : 25 à 50  $\mu\text{g/ml}$ ) (156).

Plus que leur présence, c'est surtout l'évolution du taux de P.D.F. qui permettra de trancher. En présence d'une fibrinolyse circulante réactionnelle intense -éventualité rare (183, 244)- la teneur sérique en P.D.F. ne peut être interprétée car il est impossible de faire la part entre les produits provenant d'une dégradation locale et ceux provenant d'une protéolyse circulante.

#### D - La présence de "complexes solubles"

Résultats d'une combinaison du fibrinogène ou de ses produits de dégradation avec les monomères de fibrine, ils sont mis en évidence par les tests dits de para-coagulation :

- test à l'Ethanol à froid (ABILGAARD, 1 ; CONARD, 61, 62).
- test au sulfate de Protamine (KOWALSKI) pour ne citer que le plus fréquent.

Leur présence est un argument supplémentaire au diagnostic de C.I.V.D. En fait, ces tests nécessitent une technique rigoureuse et un délai très court ; ils ne peuvent déceler qu'une C.I.V.D. massive ; leur positivité est fugace (12 à 24 heures) (244) et leur spécificité ne semble pas totale. Pour l'ensemble de ces raisons on ne peut, le plus souvent, en tenir compte.

#### 4 - EN DEFINITIVE

Il apparaît donc que de tels syndromes suscitent des problèmes très complexes et que, sans toutefois pouvoir être certain, leur diagnostic nécessite des techniques longues et délicates sur lesquelles le clinicien ne peut compter dans un contexte d'urgence.

Dans le cadre d'un bilan rapide, les signes qui nous semblent les plus constants et fiables sont :

A - La thrombopénie inférieure à 80 000, à condition de pouvoir éliminer une autre cause (polytransfusion de sang conservé, septicémie)

B - Le taux de prothrombine inférieur à 50 % et l'effondrement du facteur V (inférieur à 25 %).

C - L'abaissement du facteur VIII.

D - La présence de P.D.F. à un taux au moins égal à 40 µg/ml avec un test de VON KAULLA négatif.

E - En dernier lieu, le taux de fibrinogène, d'interprétation parfois délicate en l'absence de données antérieures.

Ces différents éléments de détermination rapide permettent d'attendre deux tests de réalisation plus lente :

- le taux d'antithrombine III, constamment élevé.
- l'abaissement du facteur XIII.

Par contre, on ne peut accorder de valeur au dosage de plasminogène et à la recherche de complexes solubles.

C'est sur ces éléments que sera décidée la conduite thérapeutique. Dans les cas les plus douteux, en dernier recours, ce sera l'évolution des signes biologiques sur les bilans répétés, soit spontanément, soit et surtout sous l'effet d'un traitement d'épreuve à l'Héparine, qui confirmera à postériori le diagnostic (148, 191, 245, 271).

5 - Nous avons tenté de rassembler dans un tableau les ELEMENTS DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (29, 123, 250)

A - Si la fibrinolyse primaire semble particulièrement rare comme le soulignent de nombreux auteurs (123, 156, 183, 244, 271).

B - il n'en est pas de même pour les troubles d'hémostase induits par les perturbations hépatiques, d'autant plus que celles-ci ne sont pas rares dans le cadre de la pathologie infectieuse, soit du fait d'une localisation hépatique primitive, soit par souffrance hépatique au cours d'un état de choc. (Tableau N° 4, page 70).

|                       | C.I.V.D. | C.I.V.D.<br>+<br>FIBRINOLYSE | FIBRINOLYSE<br>PRIMAIRE | INSUFFISANCE<br>HEPATIQUE |
|-----------------------|----------|------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| PLAQUETTES            | ↓        | ↓                            | N                       | N                         |
| FIBRINOGENE           | ↓        | ↓                            | ↓                       | ↓                         |
| FACTEUR II            | ↓        | ↓                            | ± ↓                     | ↓                         |
| FACTEUR V             | ↓        | ↓                            | ↓                       | ↓                         |
| FACTEUR VIII          | ↓        | ↓                            | ± ↓                     | N                         |
| FACTEUR VII et<br>X   | + ↓      | + ↓                          | ± ↓                     | ↓                         |
| VON KAULLA            | N        | ↗                            | ↗                       | N                         |
| P.D.F.                | 0        | ↗                            | ↗                       | ±                         |
| COMPLEXES<br>SOLUBLES | +        | +                            | -                       | -                         |

Tableau N° 4 : ELEMENTS DE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DANS LES DIATHESES  
HEMORRAGIQUES ACQUISES D'APRES HATAWAY (123).

## A B R E V I A T I O N S

=====

### FACTEURS DE COAGULATION

|              |                                               |
|--------------|-----------------------------------------------|
| Facteur I    | : Fibrinogène.                                |
| Facteur II   | : Prothrombine.                               |
| Facteur III  | : Prothrombinase extrinsèque.                 |
| Facteur IV   | : Calcium.                                    |
| Facteur V    | : Proaccélérine/accélérine.                   |
| Facteur VII  | : Proconvertine/convertine.                   |
| Facteur VIII | : Facteur antihémophilique A.                 |
| Facteur IX   | : Facteur antihémophilique B.                 |
| Facteur X    | : Facteur Stuart.                             |
| Facteur XI   | : P.T.A. factor                               |
| Facteur XII  | : Facteur Hageman.                            |
| Facteur XIII | : Facteur stabilisant de la fibrine (F.S.F.). |

### ABREVIATIONS

|            |                                                         |
|------------|---------------------------------------------------------|
| A.E.A.C.   | : Acide Epsilon amino caproïque.                        |
| C.E.C.     | : Circulation extra-corporelle.                         |
| C.I.V.D.   | : Coagulation intra-vasculaire disséminée.              |
| D.P.P.N.I. | : Décollement prématuré du placenta normalement inséré. |
| L.C.R.     | : Liquide céphalo-rachidien.                            |
| M.M.H.     | : Maladie des membranes hyalines.                       |
| P.A.H.     | : Pancréatite aiguë hémorragique.                       |
| P.D.F.     | : Produits de dégradation de fibrine.                   |
| P.V.C.     | : Pression veineuse centrale.                           |
| S.G.A.     | : Syndrome général d'adaptation (de SELYE)              |
| S.R.E.     | : Système réticulo-endothélial.                         |
| T.P.F.     | : Thromboplastinoformation intrinsèque.                 |



## CHAPITRE III

### SYNDROME MALIN DES MALADIES INFECTIEUSES

"Je veux vous dire tout le chagrin que me fait l'angine (diphtérique) maligne. Aujourd'hui, je laisse mourir une jeune belle femme espagnol de 22 ans (...). Elle meurt empoisonnée. Je suis maintenant à la Faculté, dans une heure je serai chez la pauvre malade et je la trouverai morte après 72 heures de maladie, 48 heures après le traitement topique le plus énergique. Je suis horriblement malheureux de ce désastre. Je perds confiance en moi. Je ne crois plus à la puissance du traitement tonique. Cet affreux poison est plus malin que vous ne l'avez dit".

TROUSSEAU

(Correspondance avec BRETONNEAU. 1854).



Suscitant naguère des querelles passionnées, aujourd'hui presque oublié par les cliniciens, tel est le sort du syndrome malin des maladies infectieuses.

Après avoir donné lieu à des descriptions anatomo-cliniques minutieuses et variées, des démonstrations pathogéniques éclatantes, des propositions thérapeutiques logiques, il semble que le syndrome malin ait disparu en même temps qu'on en connut mieux le mécanisme. Le bouleversement apporté par l'ère de la chimiothérapie anti-infectieuse moderne ne paraît pas seul en cause dans cette éclipse.

Cependant, les spécialistes de la pathologie infectieuse, tout en notant sa plus grande rareté, s'accordent à penser qu'il n'a pas disparu. Comme le souligne Pierre VINCENT (275), c'est devant l'apparition d'un tableau terminal relativement monomorphe (quelque soit le germe en cause), devant l'échec d'une thérapeutique pourtant bien conduite, que l'on est encore amené à évoquer la malignité et ces seuls faits lui laissent un intérêt qui n'est pas seulement historique.

L'expérimentation animale a permis d'en comprendre les bases physio-pathologiques. Nous pensons que les coagulopathies intra-vasculaires localisées ou disséminées représentent un mécanisme intermédiaire fondamental dans l'apparition et le déroulement d'un tel syndrome.

## I - HISTORIQUE

=====

On peut considérer que l'évolution de nos idées sur le syndrome malin passe par 3 étapes :

### 1 - ETAPE CLINIQUE :

L'évolution subite et implacable des maladies infectieuses est anciennement connue. On retrouve la notion de "malignité" ou de "fièvres malignes" dans les écrits d'Hippocrate. Sous ces vocables, il est vrai, on a classé des entités morbides très différentes et il faut attendre le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle pour que, sous l'impulsion de cliniciens prestigieux, soit opérée une synthèse des faits et une description attentive des symptômes.

En 1865, TROUSSEAU, dans ses célèbres cliniques de l'Hôtel-Dieu (262), dont l'élégance et la puissance de pensée se sont maintenues jusqu'à nous, définit parfaitement la malignité qu'il considère comme une manifestation non spécifique commune à un grand nombre de maladies.

"Ce qui la caractérise, écrit-il dans sa leçon sur la dothiéntérie, ce sont des accidents sans rapport évident avec le germe de la maladie, la constitution ou le tempérament du malade (...). C'est une faiblesse subite, un désordre de la circulation, l'irrégularité du pouls, une accélération considérable des mouvements respiratoires, une dyspnée excessive dont le malade ne se plaint pas, et dont rien ne rend compte lorsque pendant la vie on ausculte la poitrine et lorsqu'après la mort on examine les organes contenus dans sa cavité".

En l'absence de tout indice de lésion, TROUSSEAU suggère que la malignité correspond à : "une défaillance des fonctions vitales auxquelles préside plus particulièrement le système nerveux trisplanchnique", conception singulièrement proche des théories neuro-végétatives modernes. Enfin, il accorde une grande importance au rôle de l'agent agresseur et du terrain.

"Dans un cas elle (la malignité) est due aux forces anti-vitales par elles-mêmes : émotions morales, poisons septiques végétaux ou animaux (...). Dans d'autres cas, c'est entièrement du côté de l'individu que sont les conditions de la malignité".

D'autres médecins ont attaché leur nom aux descriptions du tableau malin apparaissant au cours de :

- la diphtérie (SENESTRE, MARFAN, GRENET).
- la scarlatine (BORSIERI, TESSIER, HUTINEL, 130)
- la rougeole (BORSIERI)

Tous ces auteurs insistent sur la fréquence et l'importance des manifestations hémorragiques. Citons encore TROUSSEAU :

"Ce caractère particulier du sang perturbé au plus haut degré dans la fièvre putride hémorragique (typhoïde), cet état de dissolution du sang, on le retrouve encore dans certaines pyrexies, entre autre, dans la fièvre jaune, dans la scarlatine, la diphtérie, la rougeole, la variole".

Quant à BOUILLAUD, il avait prévu, sans avoir pu le vérifier, que le tableau hémorragique était sous la dépendance d'une perturbation des mécanismes de coagulation.

"Le sang obtenu par scarification ou par ventouse dans ces maladies, présente des caractères de fluidité très particuliers qui l'opposent au sang obtenu par ces méthodes dans les maladies franchement inflammatoires comme la pneumonie, la rhumatisme articulaire aigu."

## 2 - LES PREMIERS ESSAIS PATHOGENIQUES

A la fin du siècle dernier, les médecins reconnaissent la non spécificité du syndrome malin. LABORDE en 1872 exprime clairement que : "l'état malin réduit à sa compréhension la plus simple et la plus nette possible, dégagé des obscurités et de la confusion des hypothèses et des théories, n'est autre qu'un syndrome clinique ne constituant nullement une maladie unique, individuelle, mais pouvant surgir dans toute maladie".

Dans l'apparition du tableau, on accorda tout à tour la prépondérance au terrain (JACCOUD), et après les travaux de PASTEUR, à la nature du germe et à sa virulence.

Les acquisitions de l'anatomie-pathologique n'apportèrent cependant pas de précisions, et c'est en vain que l'on chercha l'origine du phénomène dans une dysfonction :

- du coeur (SENESTRE, puis plus tard ZADOCK-KAHN à propos de la myocardite diphtérique).
- du système nerveux central et périphérique, en particulier l'atteinte névritique du vague (CADET-DE-GASSINCOURT, DUCHENNE de BOULOGNE, JANBON, puis SEDALLIAN)
- du foie (P.E. WEIL, FIESSINGER, ROBIN)
- des surrénales (SEDALLIAN, LEREBoullet).
- du rein (CHALIER et BROCHIER, 55, 56, 57)

## 3 - PREUVES PHYSIOPATHOLOGIQUES ET ANATOMIQUES

L'obstination des chercheurs devait trouver son couronnement à partir de 1934 avec la remarquable expérimentation de REILLY et ses Collaborateurs TARDIEU, RIVALIER, COMPAGNON, LAPLANE (210).

Ils fournirent des documents décisifs à la compréhension du phénomène, montrant qu'il trouve son origine dans l'irritation du système neuro-végétatif par un agent spécifique : toxine typhoparatyphique (REILLY et TOURNIER, 211, 212), toxine streptococcique de DICK (GASTINEL, CONTE, DELARUE, 101), toxine diphtérique (MARQUEZY, LADET, GAUTHIER-VILLARS, 173), toxine coquelucheuse et cholérique (PHAM) ; ou non spécifique : agents chimiques ou physiques (REILLY, 210).

A la suite de ces travaux, le syndrome malin fut assimilé à une faillite des grandes fonctions de l'organisme, consécutive à une généralisation du syndrome d'irritation sympathique de REILLY. L'unité pathogénique était confirmée par les travaux des physiologistes tels que SELYE qui intégra le syndrome malin dans le cadre plus vaste du syndrome général d'adaptation (S.G.A.). qu'il rapporte à un dysfonctionnement de l'axe diencéphalo-surrénalien (236, 237).

Dans le même temps, les travaux des chirurgiens sur le choc et la maladie post-opératoire, et ceux des pédiatres sur les états neurotoxiques de l'enfant, assuraient un nouveau démembrement du cadre de la malignité.

Enfin, en 1937, MARQUEZY et ses Collaborateurs (4, 172, 173) montrèrent l'unité des lésions anatomiques des syndromes malins infectieux. Les résultats furent exposés dans la remarquable thèse de Made-moiselle LADET (145).

Ultérieurement, c'est dans le domaine thérapeutique que les progrès furent enregistrés à la suite des travaux de TARDIEU et Collaborateurs (252) et LABORIT.

## II - DEFINITION

=====

Avec RAPIN (205), on peut définir le syndrome malin comme le groupement des symptômes traduisant la faillite globale ou dissociée des principales fonctions vitales (nerveuses, respiratoires, circulatoires, et rénales) pouvant survenir au cours d'un certain nombre de maladies bactériennes, virales, voire même parasitaires et correspondant à des lésions anatomiques, viscérales diffuses et stéréotypées, conditionnées par une irritation neurovégétative.

Plusieurs points sont à souligner :

1 - En l'absence d'un des trois critères obligatoires, clinique, pathogénique et anatomique, on doit écarter la malignité.

2 - Cette définition exclut toute notion d'évolutivité. L'évolution mortelle d'une maladie infectieuse est insuffisante pour autoriser le qualificatif de malin. A l'inverse, l'évolution favorable, éventualité de plus en plus fréquente actuellement, ne permet pas de rejeter ce cadre évolutif.

### III - MANIFESTATIONS CLINIQUES

-----

(93, 130, 153, 172, 174, 212, 256)

Malgré les étiologie diverses, le terrain différent, le moment d'apparition variable dans l'évolution de la maladie causale, la symptomatologie est représentée par un ensemble clinique relativement constant qui traduit la dissolution brutale des fonctions homéostatiques viscérales avec un déséquilibre pouvant porter dans les deux sens. A ce moment, les signes de la toxi-infection originelle perdent de leur spécificité.

#### 1 - LES TROUBLES NERVEUX

Ils reflètent bien l'urgence de la situation.

A - Les troubles de conscience sont les plus caractéristiques. Le malade présente un désintéressement, une prostration pouvant aller jusqu'au coma, alternant avec des épisodes hallucinatoires, confusionnels ou délirants.

B - Les troubles moteurs comportent également une opposition entre les phases asthéniques, adynamiques et les phases ataxiques où l'agitation psychomotrice, les mouvements carphologiques prédominent, atteignant leur maximum dans les états convulsifs particulièrement fréquents chez l'enfant. Beaucoup plus rarement se trouvent constitués des syndromes déficitaires périphériques ou centraux avec dans ce cas un très mauvais pronostic des atteintes de la déglutition

C - Les troubles végétatifs sont essentiellement représentés par les anomalies de la thermorégulation. Le plus souvent, il s'agit d'une hyperthermie sévère, dépassant 41°, évoluant par grandes oscillations anarchiques. Elle fait place secondairement à une hypothermie (forme algide) qui précède ou accompagne le collapsus circulatoire.

D - Un syndrome méningé clinique ou biologique est possible, mais les perturbations du L.C.R. sont le plus souvent discrètes.

Au total, se trouve réalisé un tableau de méningo-encéphalomyélite suraiguë. Ceci est confirmé par l'électro-encéphalogramme : tracé de souffrance cérébrale considérable et diffuse, beaucoup plus rarement localisée.

Certains auteurs ont proposé pour désigner cet état le terme d'encéphalose végétative afin de marquer son caractère non inflammatoire (4).

## 2 - LES DESORDRES CARDIO-VASCULAIRES

Souvent responsables de la mort :

- soit par insuffisance cardiaque congestive (232) avec assourdissement des bruits, embryocardie, galop. La tachycardie est quasi constante, parfois remplacée par une bradycardie qui annonce l'imminence du collapsus.

- soit par collapsus circulatoire progressif (18) avec augmentation de la pression veineuse, oedème pulmonaire, hypotension diastolique et pincement de la différentiel qui précède le désamorçage de la pompe cardiaque. Une hypotension paroxystique brutalement apparue avec sa tendance syncopale, est un signe fondamental du collapsus typhique ou méningococcique. (8).

L'électro-cardiogramme montre des anomalies du complexe rapide et des troubles de la repolarisation d'interprétation difficile (ischémie, troubles ioniques). Les troubles du rythme sont fréquents et polymorphes, extrasystolie ventriculaire, troubles de conduction (234), parfois fibrillations ou Flutter auriculaires de mauvais pronostic.

### 3 - LE SYNDROME HEMORRAGIQUE

Très habituel, pouvant aller du purpura nécrotique généralisé aux hémorragies intarissables au niveau des points de ponctions. Les hémorragies viscérales s'extériorisent sous forme d'hématémèses cataclysmiques, de vomito negro mélangés aux aliments, et de melaena.

Il est des cas où le saignement n'est pas apparent. Cependant la présence de sang dans les selles ou les urines, et surtout les altérations particulières de la crase sanguine permettent de suspecter la coagulopathie latente. Cette coagulopathie aggrave considérablement le pronostic.

### 4 - L'ATTEINTE RESPIRATOIRE

Réalise un tableau uniforme fait de cyanose, de polypnée avec tirage et soif d'air. Ces symptômes correspondent à des lésions variées que l'examen radiologique permet de déceler : images pommelées d'oedèmes pulmonaires (grippe, rougeole, coqueluche) ou foyers de condensation uniques ou multiples de topographies systématisées. Parfois, le parenchyme pulmonaire paraît intact. Ces cas de dyspnée sine materia des auteurs classiques (262) correspondent à une hyperventilation réactionnelle à l'anoxie, l'acidose métabolique, un dérèglement d'origine centrale.

### 5 - L'ATTEINTE RENALE

Se manifeste habituellement par une tendance anurique, une protéinurie, une hématurie microscopique et une hyperazotémie supérieure à 2 grammes/litre.

D'ordre fonctionnel, elle trouve le plus souvent son origine dans les perturbations hémodynamiques et la deshydratation. Dans certains cas cependant, l'insuffisance rénale peut être liée à une atteinte organique : tubulopathie diphtérique (CHALIER. 55, 56, 57), glomérulonéphrite focale des septicémies, nécrose corticale, compliquant une C.I.V.D.

La reprise rapide de la diurèse sous traitement, la persistance d'une bonne concentration uréique urinaire, la chute corrélative de l'azotémie, sont autant d'éléments de bon pronostic.

## 6 - LES TROUBLES DIGESTIFS

Avec diarrhées profuses et vomissements de type neurologique sont l'apanage du nourrisson. Ils sont beaucoup plus rares chez le grand enfant et l'adulte où l'on a observé des cas de douleurs épigastriques par dilatation aiguë de l'estomac ou ulcus post-agressif.

L'hépatomégalie est fréquente, traduisant habituellement la stase cardiaque. JULLIEN MARIE et LEVESQUE ont mis en évidence par ponction biopsie une hépatostéatose qui traduirait surtout la souffrance fonctionnelle cellulaire.

## 7 - LES TROUBLES DIVERS

Conséquences de l'importance des perturbations générales, le facies est impressionnant : le teint gris sale, cyanosé, les yeux caves, le nez pincé, les lèvres fuligineuses et sanguinolantes.

La peau peut être le siège d'érythèmes variés. En fait, au stade d'algidité, elle prend un aspect succulent et visqueux, recouverte de sueurs glacées. Des plaques de lividité aux zones déclives annoncent l'imminence d'une évolution fatale (213).

L'aspect frippé des téguments, la permanence du pli au pincement, la langue rôtie, la soif intense, traduisent la deshydratation globale concomitante.

L'intumescence ganglionnaire est la marque de certaines formes malignes de scarlatine (235) ou de diphtérie.

La splénomégalie est la conséquence de la stase circulatoire ou de l'infection responsable.

Au total, il n'est aucun appareil qui ne puisse être atteint et la richesse même de ce tableau gravissime impose la notion de malignité. Il est très arbitraire de vouloir décrire des formes dissociées qui mettent l'accent sur la prépondérance de manifestations ataxo-  
adynamiques, hémorragiques, encéphalitiques ou rénales pures. Cette distinction ne doit pas être, il ne peut y avoir de syndrome malin sans atteintes pluriviscérales simultanées (93).

#### IV - PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

-----

(153, 205, 275).

Parfois cause, souvent conséquence des désordres cliniques, mais jamais spécifiques, les manifestations humorales du syndrome malin sont la traduction des perturbations de l'équilibre hydro-minéral, acido-basique, et coagulo-lytique. Depuis quelques années, des études hémodynamiques faites dans les formes graves de septicémies permettent de mieux saisir le génie évolutif du syndrome.

##### 1 - TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES

Au cours du syndrome malin, un état de deshydratation globale ou dissociée est constant, dont la traduction est le plus souvent stéréotypée :

- hémococoncentration avec hypertonie plasmatique, élévation de l'hématocrite et de la protidémie. Cette dernière n'apparaît pas dans les cas où le syndrome se développe sur un terrain marastique.

- les perturbations électrolytiques sont variables et dépendent de l'existence de troubles associés (fuites digestives, ileus, anurie). La natrémie est le plus souvent élevée et parallèlement la chlorémie. La kaliémie peut être normale, cependant l'hyper-kaliémie est fréquente, liée à une atteinte tubulaire ou à une lyse cellulaire.

- l'hyperazotémie traduit le degré d'atteinte rénale.

- la glycémie est variable.

Ces modifications sont changeantes suivant l'évolution et généralement rapidement régressives au cours de la réhydratation

##### 2 - LES MODIFICATIONS DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Sont sous la dépendance de l'état de choc, mais aussi de l'atteinte rénale, pulmonaire et des spoliations digestives.

- L'acidose métabolique est liée à l'ischémie cellulaire qui détermine une élévation des acides organiques plasmatiques en particulier de l'acide lactique.

- En cas d'hyperventilation, la chute du pH peut être compensée par une alcalose gazeuse.

- L'acidose mixte est constante à la phase pré-terminale. Elle est alors liée à l'hypercapnie.

### 3 - LES PERTURBATIONS SANGUINES

A - L'anémie est quasi constante, accompagnée d'une hyperleucocytose avec polynucléose quelque soit l'origine du syndrome malin.

Une polycythémie, réelle, sans relation avec l'hémoconcentration, a pu être observée par SEDALLIAN et MONNET au cours des syndromes malins diphtériques (231, 233). Ces auteurs l'interprètent comme un test d'insuffisance surrénale précoce.

B - Les perturbations de l'hémostase, même en l'absence de manifestations hémorragiques, sont toujours importantes. Le profil biologique le plus souvent réalisé est celui d'une coagulopathie de consommation (31, 52, 64, 269) avec sa courte phase s'hypercoagulabilité correspondant à la constitution des thrombus, sa phase de consommation des facteurs où la thrombopénie, l'hypoprothrombinémie et l'hypoaccélélinémie sont les éléments les plus constants. L'élévation des P.D.F. apparaîtra secondairement.

### 4 - LES EXPLORATIONS ENDOCRINIENNES

Sont rarement réalisées dans le contexte d'urgence qui entoure le tableau. D'après les quelques publications qui s'y rapportent, on peut retenir que :

- les catécholamines sont généralement élevées (8).
- les corticostéroïdes, en particulier, le taux de Cortisol plasmatique et les 17 Hydroxystéroïdes urinaires sont le plus souvent augmentés de façon proportionnelle à la gravité de l'atteinte (47, 50). Ce n'est que dans les formes comportant une nécrose hémorragique des surrénales que la cortisolémie est effondrée et l'A.C.T.H. plasmatique très élevée. (26).

### 5 - LES ETUDES HEMODYNAMIQUES

Sont de réalisation difficile chez ces malades graves. Récemment, elles ont été pratiquées au cours des états de choc septicémiques (180, 181, 184). Les résultats sont variables suivant le stade évolutif (54, 152). Il semble exister initialement une augmentation du débit cardiaque qui tente de compenser un effondrement des résistances périphériques. A un stade ultérieur, ces deux paramètres s'inversent en même temps.

que le collapsus progresse. Au stade terminal, apparaît l'insuffisance cardiaque liée à l'anoxie myocardique par chute du débit coronaire. (181, 277).

#### 6 - Enfin, parmi LES AUTRES INVESTIGATIONS

- il n'est pas rare de trouver une élévation des transaminases sériques, témoin de la lyse cellulaire.

- dans les chocs toxi-infectieux, il semble que l'abaissement du taux de complément et de ses fractions C3, C3 proactivateur et C4, soit un élément constant. (209, 217, 218).

#### V - LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

=====

A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle et au début du XX<sup>e</sup> siècle, les premiers auteurs qui se sont intéressés aux altérations anatomiques rencontrées dans le syndrome malin (DECHAUX, HUTINEL) ont remarqué qu'il existait dans tous les cas une identité lésionnelle quasi totale quelque soit la maladie causale. Ces mêmes auteurs reconnaissaient la grande banalité des lésions. HUTINEL : "Tous les tissus, tous les organes étaient plus ou moins modifiés dans leurs structures, mais aucune de ces lésions avait un caractère prépondérant, toutes étaient lamentablement banales et pas une, pas même celle du coeur si souvent invoquée, n'était ni vraiment fréquente, ni capable d'expliquer les accidents" (130).

Il revient à MARQUEZY et à son élève, Mademoiselle LADET, dans un travail célèbre (145, 172, 174), le mérite d'avoir montré que cette absence de spécificité et la régularité des lésions, indépendamment de la cause, étaient en fait le meilleur critère de délimitation anatomique du syndrome. Ces lésions semblent procéder d'un mécanisme vasculo-sanguin. En tenant compte des modes de réactions propres aux différents tissus, nous opposerons les lésions viscérales aux atteintes du système nerveux.

#### 1 - LES LÉSIONS VISCÉRALES (173)

##### A - Macroscopiquement

Elles sont caractérisées par une congestion oedémateuse, une infiltration hémorragique des muqueuses digestives et l'intumescence du tissu lympho-réticulaire.

a) Les lésions congestives sont évidente à l'ouverture du thorax et de l'abdomen et n'épargnent aucun organe. Le foie, les reins, la rate, le pancréas sont augmentés de volume, hyperémiés, de teinte rouge sombre, parsemés de taches violacées nécrotiques. Un hématome intramédullaire peut être exceptionnellement noté au niveau des surrénales, le plus souvent elles ne sont que simplement congestives.

Les poumons sont constamment atteints. A la coupe, le parenchyme présente une alternance de zones oedémateuses et de foyers noirâtres plus ou moins limités, correspondant à des infarctissements.

Le coeur, par contre, ne présente jamais de modification notable, tout au plus quelques taches ecchymotiques parsèment le tissu sous-péricardique.

b) Les lésions hémorragiques, signalées pour la première fois par RILLIET et BARTHEZ, intéressent l'ensemble du tractus digestif qui prend une teinte lilas. La séreuse est parcourue de grosses veines dilatées. A la coupe, la muqueuse peut être recouverte de plages hémorragiques. Elle est oedématisée, épaissie et présente des lésions qui vont du simple purpura punctiforme aux plages ecchymotiques.

Au niveau de l'estomac, il n'est pas rare de trouver une ou plusieurs exulcérations superficielles, voire même une ulcération profonde.

c) La tuméfaction du tissu lympho-réticulaire est très caractéristique. Les ganglions mésentériques sont constamment hypertrophiés, de teinte violacée. Ils se retrouvent le long du trajet de l'artère mésentérique supérieure et dans l'angle iléo-caecal. En regard de ces gros ganglions, une invagination intestinale est possible.

L'hypertrophie des plaques de Peyer et des follicules clos du colon est constante. L'intensité des lésions est variable depuis la simple congestion jusqu'à la nécrose hémorragique avec possibilité de perforation muqueuse à ce niveau.

Il est très habituel de retrouver des foyers d'adénomégalias dans les autres territoires (pelviens, rétro-péritonéaux, médiastinaux).

Cet ensemble de lésions congestives et lymphoïdes est particulièrement marqué pour la typhoïde, la scarlatine, la diphtérie, la grippe et la rougeole. Dans la coqueluche, l'atteinte ganglionnaire prédomine dans le territoire thoracique, et le tractus digestif peut être épargné.

#### B - L'étude histologique

Montre que l'identité des lésions viscérales repose sur des perturbations constantes du système capillaire, épargnant les gros vaisseaux. En outre, les altérations du système réticulaire sont très caractéristiques.

##### a) Les lésions vasculaires

- L'hyperémie diffuse porte sur tous les vaisseaux fonctionnels ou trophiques des différents organes. Il s'agit d'une vasodilatation active différente d'une simple stase, qui atteint l'ensemble de la micro-circulation. Pour certains, elle prédominerait au niveau des capillaires et des veines (212), pour d'autres au niveau des artérioles (174).

Si l'ensemble des organes peut être atteint, il existe cependant des localisations préférentielles : les capillaires alvéolaires du poumon, la sous-muqueuse digestive, le glomérule rénal et les vaisseaux sus-hépatiques. L'augmentation de la perméabilité vasculaire est franche, traduite par la présence de larges plages d'oedèmes ou de placards hémorragiques périvasculaires.

- Les lésions d'endothélite sont très fréquentes et plus ou moins diffuses. Particulièrement nettes au niveau des artérioles, les altérations vont du simple gonflement cellulaire jusqu'à la desquamation de plages endothéliales retrouvées dans la lumière du vaisseau. Les thrombooses veinulaires sont fréquentes.

b) Les lésions réticulaires sont constantes. Le gonflement des cellules de KUPFFER hépatiques est très net. L'ensemble du tissu réticulaire est atteint par un processus congestif hémorragique et nécrotique.

c) Les lésions parenchymateuses n'offrent pas de caractères spécifiques et semblent être la conséquence des altérations vasculaires ou d'une surinfection à pyogènes. Cependant, la stéatose hépatique semble très caractéristique. Enfin, les myocardites diphtériques étant mises à part, les tuniques cardiaques sont généralement indemnes.

## 2 - LES ALTERATIONS DU SYSTEME NERVEUX (4).

Elles ont été pour la première fois notées en 1842 par DECHAUX dans sa thèse "De la rougeole irrégulière et compliquée vers l'encéphale", les lésions du système nerveux sont intenses.

Au niveau du système nerveux central, l'aspect est celui de l'encéphalose circulatoire ou "cerveau hémodynamique" avec macroscopiquement congestion des méninges recouvertes de lésions purpuriques, distension des sinus veineux, oedème cérébral (cerveau hortensia). Ces lésions frappent électivement le cortex et la substance grise au voisinage des parois ventriculaires, le tuber, le noyau caudé, le thalamus, mais aussi la protubérance, le bulbe, la moelle. L'oedème du noyau du Vague est constant.

Histologiquement, congestion et oedème intéressent les régions péricellulaires et périvasculaires. Les images de dégénérescence cellulaire, gonflement cytoplasmique ou chromatolyse, ne sont pas rares, affectant aussi bien les cellules névrogliales que les neurones. Enfin, l'absence de tout signe inflammatoire permet de différencier les lésions encéphaliques du syndrome malin des infiltrats périvasculaires des leuco-encéphalites périveineuses spécifiques.

Au niveau du système nerveux végétatif, des lésions identiques sont retrouvées : hémorragies de la chaîne sympathique thoracique et du pneumogastrique, gonflement des cellules ganglionnaires, oedèmes schwannien et présence d'histiocytes activés périnerveux.

Au total, s'il est possible de reconnaître comme très particulières au syndrome malin les atteintes lympho-réticulaires, les lésions viscérales qui l'accompagnent nous paraissent très superposables à celles rencontrées dans la C.I.V.D. :

- responsabilité quasi totale des désordres vasculaires siégeant au niveau de la micro-circulation.

- présences dans les deux cas d'altérations des endothéliums vasculaires qui semblent être le point de départ des mécanismes de la coagulation pathologique.

- localisations similaires des lésions qui atteignent avec prédilection, poumon, rein, tube digestif et surrénales, mais respectent le coeur.

Cette similitude des lésions anatomiques peut être la conséquence d'un mécanisme pathogénique commun.

## VI - PATHOGENIE

=====

HUTINEL supposait qu'une atteinte du système nerveux autonome pouvait être le primum movens des manifestations du syndrome malin. Son idée clairvoyante servit de base aux travaux de REILLY et son équipe, qui démontrèrent de façon absolue le rôle du système sympathique.

Parallèlement, le canadien SELYE, poursuivant des recherches sur les réactions aspécifiques de l'organisme aux agressions, aboutit à des conclusions proches. Cependant, pour lui, l'axe diencéphalo surrénalien intervient au premier chef.

### 1 - LES FAITS EXPERIMENTAUX

#### A - Le syndrome d'irritation sympathique de REILLY

En cherchant à élucider le rôle pris par l'endotoxine typhique dans les mécanismes physiopathologiques des fièvres typhoïdes, REILLY et ses Collaborateurs (210, 211) parviennent, en déposant une quantité infime de toxine au contact des terminaisons du nerf splanchnique, non seulement à reproduire les lésions caractéristiques de la dothiéntérie (tuméfaction des plaques de Peyer, hypertrophie des ganglions mésentériques, hémorragies de la muqueuse gastro-intestinale), mais aussi à déterminer chez l'animal un ensemble anatomo-clinique comparable au syndrome malin. La même toxine administrée par voie veineuse reste sans effet. Ainsi est née l'idée du syndrome d'irritation sympathique.

Ultérieurement, ces mêmes auteurs montrent que ce type de lésion n'est pas caractéristique de la toxine typhique. Il peut être reproduit par n'importe quelle toxine bactérienne (diphtérique, streptococcique, coquelucheuse, cholérique), par des agents chimiques divers (nicotine, arsenicaux, substances inertes), par des agents physiques (Faradisation prolongée ou ligature serrée du nerf). Dans tous les cas, la réaction ne présente aucun caractère de spécificité étiologique.

En outre, on obtient un tableau clinique et anatomique identique, en faisant porter la stimulation sur l'un quelconque des territoires de distribution du système végétatif : terminaisons nerveuses du mésentère, des ganglions lymphatiques ou de l'endoveine, tronc du splanchnique ou du vague, ganglion cervical supérieur ou plexus rénal. Seule la topographie lésionnelle peut varier mais si l'excitation est suffisamment puissante, il y a généralisation du trouble à tout l'organisme.

L'idée d'une origine neuro-végétative est renforcée par le résultat des expériences de TARDIEU qui, par dépôt de toxine typhique dans le 3ème ventricule au contact du plancher du diencephale, reproduit les altérations anatomiques du cerveau hortensia et les principales manifestations rencontrées dans le syndrome malin : troubles de conscience, variation de température centrale, anarchie des rythmes cardiaque et respiratoire, troubles de la vaso-motricité.

L'action empêchante de la Chlorpromazine dans l'éclosion d'un syndrome malin expérimental (211, 252) vient corroborer ces résultats. On sait que ce produit, chef de file des neuroleptiques, possède en plus d'une action vagolytique moyenne une action dépressive sur les formations centrales corticales, diencephaliques ainsi que sur la rétículo-ponto-mésencéphalique. Par contre, une fois le syndrome malin installé, l'action protectrice du produit ne devient ni constante, ni complète. Ceci laisse à penser que si la part des formations neuro-sympathiques est prépondérante, elle n'est sans doute pas exclusive. Le terrain individuel joue certainement un grand rôle, ce qui fut démontré indirectement par un deuxième groupe d'expériences.

#### B - Les expériences de SELYE : Le syndrome général d'adaptation (S.G.A.) (236, 237)

Par injections de différents extraits tissulaires non purifiés à des lots de rats, SELYE constate l'apparition d'un tableau stéréotypé de détresse vitale, parfois mortel, associé à 3 types de manifestations anatomiques constantes : hypertrophie des surrénales en particulier de la zone corticale, atrophie aiguë du système thymo-lymphoïde, ulcération de la muqueuse gastro-duodénale.

Avec d'autres substances chimiques, ou plus généralement en mettant l'animal dans un milieu défavorable (variation de température brutale ou prolongée, stimulus douloureux...), la réponse anatomo-clinique

est identique. SELYE évoque l'existence possible d'un mode de réaction non spécifique de l'organisme à des agressions variées qu'il appelle le stress, c'est-à-dire l'état dans lequel se trouve tout organisme menacé. Si, après cette première attaque (réaction d'alarme) l'animal survit, il va développer un état réfractaire au stimulus nociceptif qui se prolonge (stade de résistance) jusqu'à ce que ses possibilités d'adaptation soient dépassées (stade d'épuisement mortel).

Ainsi sont définies les 3 phases du syndrome général d'adaptation, somme des réactions non spécifiques et générales de l'organisme, apparaissant à la suite de n'importe quelle agression susceptible d'en compromettre l'équilibre vital.

Par une nouvelle série d'expériences, SELYE montre que ces différents états de l'organisme sont en fait liés aux variations de fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Le système nerveux par contre n'aurait que peu de rôle dans ces phénomènes.

Cette conception du stress se rapproche des différentes modalités du syndrome malin. L'opposition que certains ont voulu créer entre syndrome d'irritation de sympathique et S.G.A. semble en fait relative (71, 174). Les deux auteurs s'accordent sur la non spécificité des lésions produites par les différents types d'agresseurs, mais ils ne s'intéressent pas aux mêmes temps de la réaction de l'organisme. REILLY étudie l'attaque, SELYE la défense ; finalement leurs deux théories se complètent heureusement.

Selon ces deux conceptions :

- le syndrome malin d'emblée peut correspondre à une réaction d'alarme conditionnée par la violence de l'agression (authentique phénomène de REILLY).

- le syndrome secondaire malin peut être interprété comme un phénomène de REILLY différé (libération secondaire de toxine), un phénomène allergique, une variation brutale de la résistance du sujet.

- enfin, le syndrome malin tardif correspond au stade d'épuisement avec effondrement des possibilités de défense, en particulier cortico-surrénalienne.

### C - Le phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN (155)

Nous l'avons évoqué, nous n'y reviendrons que pour rappeler l'importance prise dans cet autre mode de réaction non spécifique de l'organisme animal, par le système réticulo-endothélial qui, mobilisé en totalité par la première agression toxinique, ne peut plus s'opposer aux effets de la seconde. Ce mécanisme impose à l'esprit sa participation dans le syndrome malin.

Au total, ces expériences mettent en valeur 3 modes de réactions non spécifiques de l'organisme à une agression. Chacun repose sur un système différent : REILLY insiste sur l'ébranlement neuro-végétatif, SELYE accorde la prépondérance à la réponse hormonale de l'axe hypophyso-surrénalien, enfin du système réticulo-endothélial dépendent les manifestations du phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN.

Dans les conditions pathologiques il est probable que ces 3 systèmes interviennent conjointement mais à des degrés divers selon l'importance et la qualité de l'agresseur et selon le terrain. Le syndrome malin des maladies infectieuses, conséquence d'une agression particulièrement puissante apparaît comme étant la somme des réponses de ces différents systèmes.

### 2 - PATHOGENIE (18, 71, 174, 205, 208, 211, 212)

L'identité des lésions anatomiques trouvées chez l'animal et à l'autopsie des sujets morts de syndrome malin (145, 172) est un argument fondamental en faveur de l'origine neurovégétative du syndrome.

Celui-ci semble lié à une irritation sympathique généralisée qui provoque essentiellement des altérations de la vasomotricité et de la perméabilité capillaire. Ces altérations vasculaires représentent l'unité fonctionnelle et anatomique des différentes manifestations observées.

### A - Point de départ et transmission de la réaction organique non spécifique.

L'évolution maligne trouve son origine dans l'apparition de réflexes nociceptifs (pullulation microbienne, libération massive d'endotoxines, conflit immunologique), au niveau de territoire dont l'inervation sensitive est particulièrement riche :

- pharynx (scarlatine, rougeole).

- larynx (coqueluche) ;
- bronches (grippe) ;
- lymphatique mésentérique (typhoïde) ;
- utérus (accident septique du post-abortum ou du post-partum).

Suivant son intensité le stimulus peut, par une voie réflexe brève, déterminer des perturbations vaso-motrices dans le territoire même. Mais il peut gagner également les centres supérieurs réactogènes : rétículo-mésencéphalique ou diencéphale, qui interviennent par leurs centres vaso-moteurs. Le phénomène est déclenché, c'est à la périphérie que le drame va se nouer.

#### B - Perturbations au niveau de la microcirculation

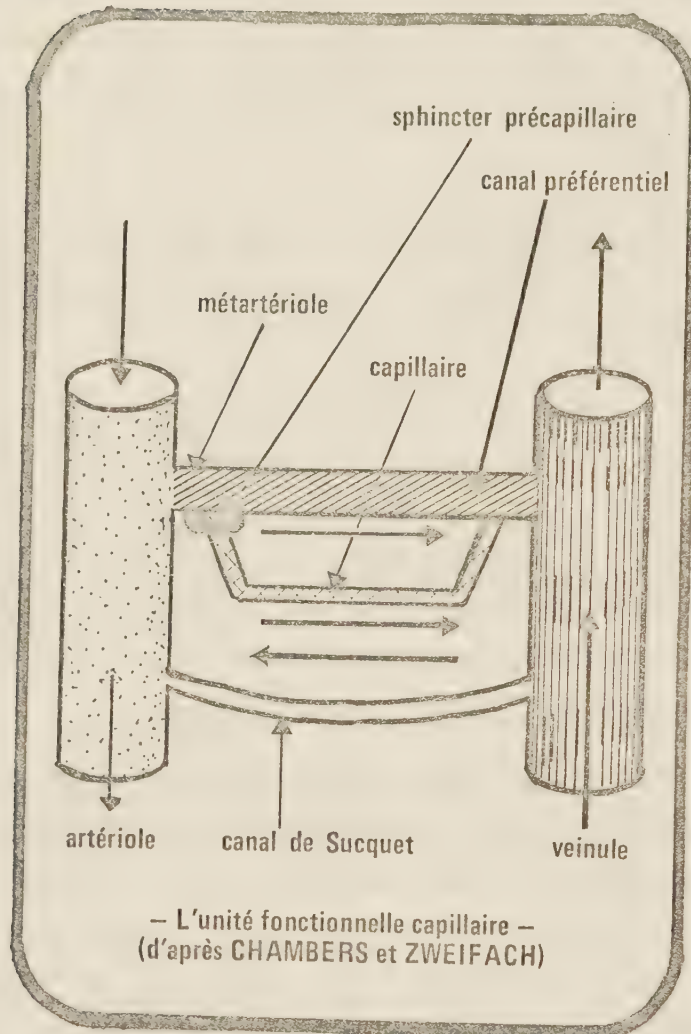
a) Rappel. L'organisation de la vascularisation tissulaire ; la microcirculation (Figure N° XI, page 91).

Dans les conditions physiologiques, le flux sanguin passe de l'artériole à la veinule préférentiellement par la métartériole (CHAMBERS et ZWEIFACH). Le sphincter précapillaire par ses variations de tonus favorise les échanges entre les espaces interstitiels et la circulation. Ces échanges sont réglés par l'existence d'un gradient inverse entre la pression oncotique sanguine et la pression hydrostatique tissulaire selon le schéma décrit par STARLING.

b) Les influx nés des centres vaso-moteurs vont, par la voie sympathique, gagner la périphérie pour déterminer une vaso-constriction active, résultat d'une sécrétion accrue de neuro-transmetteurs adrénergiques par les terminaisons nerveuses sympathiques et par la médullosurrénale. Cette vaso-constriction intéresse les artérioles et les veinules, mais aussi les métartérioles. Le sphincter précapillaire se ferme, le sang doit passer par les anastomoses artériolo-veinulaires, privant les tissus de leur apport en oxygène.

Par le reflux sanguin dans l'extrémité veinulaire de la métartériole, les capillaires se trouvent engorgés, leur perméabilité s'altère et l'inversion des échanges se trouve facilitée par l'hyperpression veinulaire. Il se produit alors l'exosérose et l'oedème tissulaire.

FIGURE N° XI : LA MICROCIRCULATION



c) Dans les conditions d'anoxie et d'acidose où elles se trouvent rapidement plongées, les cellules libèrent des métabolites vaso-dilatateurs (CO<sub>2</sub>, acide lactique, histamine, bradykinine et kallikréines). Il s'en suit une dilatation massive de l'ensemble de la micro-circulation. Cette atonie vaso-motrice réalise un véritable trappage du sang dans la circulation lacunaire en particulier splanchnique, alors que la vaso-constriction cutanée peut encore persister.

d) Dans ces territoires : sous muqueuse digestive, glomérules rénaux, capillaire sus-hépatique et pulmonaire, réseau encéphalique, les troubles de la perméabilité sont manifestes, déterminant suivant leur degré, oedèmes, hémorragies ou nécrose des parenchymes. Dans les vaisseaux même, deux ordres de faits sont observés :

- margination des éléments figurés (Sludge) ;
- altération profonde de la structure des endothéliums, voire même desquamation sous l'action de certains facteurs : perturbations ischémiques des métabolismes cellulaires, action trophique directe sympathique (212), agression directe par des produits microbiens (163), ou conflit immunologique (176).

Ces lésions intimes de l'organisation vasculaire sont sans doute le point de départ des perturbations de la crase sanguine.

e) A ce stade les perturbations hémodynamiques évoluent selon un cycle d'auto-entretien (MOON), l'hypotension aggrave le collapsus et la défaillance myocardique. L'anoxie s'en trouve augmentée, qui majeure à son tour l'atonie vasculaire et l'hypotension. Ce cercle vicieux de réactions étroitement interdépendantes ne peut être interrompu que par la correction de l'une des défaillances. (Figure XII, page 93).

f) Enfin, si l'atteinte cellulaire dépend le plus souvent de mécanisme vasculaire, elle peut également relever d'une atteinte nerveuse directe. Le système neuro-végétatif tient sous sa dépendance l'équilibre trophique des cellules qu'il innerve. On conçoit aisément qu'une violente altération dans son fonctionnement puisse perturber gravement l'équilibre cellulaire.

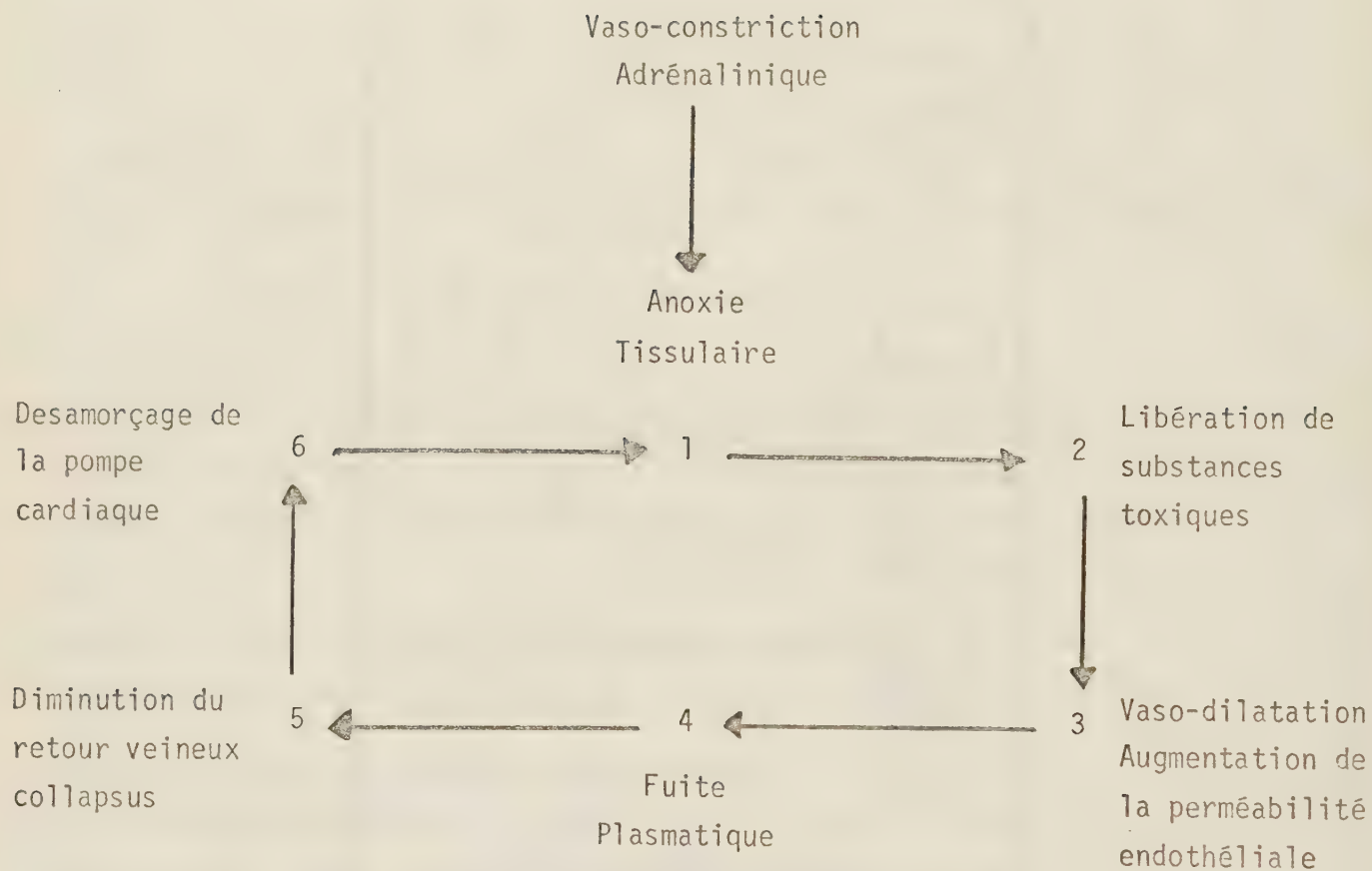


FIGURE N° XII: CERCLE VICIEUX DE MOON

### C - Perturbations humorales

Elles sont de deux types.

#### a) Perturbations hormonales

Pour REILLY, le syndrome malin est fait d'une composante nerveuse et d'une composante endocrinienne, celle-ci secondaire à celle-là. SELYE pense que l'atteinte hypophyso-surrénalienne est primitive. L'expérience semble avoir donné raison au premier, mais dans tous les cas confirme l'importance des perturbations endocriniennes.

- On sait que les centres neuro-végétatifs diencephaliques et le cerveau endocrinien sont étroitement imbriqués. L'atteinte diencephalique, soit directe, soit réflexe, va déterminer une stimulation hypothalamique dont la conséquence sera une sécrétion accrue d'A.C.T.H. par l'hypophyse et de glucocorticoïdes par le cortex surrénalien. Cette réaction est prouvée par l'élévation transitoire de la cortisolémie et de l'élimination urinaire de 17 hydroxycorticostéroïdes. (47, 50). Cette phase d'hyper-production hormonale correspond à la réaction d'alarme.

Mais cette compensation endocrinienne a ses limites, liées soit à un épuisement physiologique des parenchymes glandulaires, soit à une profonde désorganisation histologique de leur structure, conséquence des perturbations métaboliques et vasculaires générales, ainsi que des lésions thrombo-hémorragiques. Rappelons qu'il est possible d'induire expérimentalement thrombose et nécrose hémorragiques des surrénales par l'injection d'A.C.T.H. à un animal qui présente une C.I.V.D. (171). Un mécanisme physiopathologique similaire pourrait intervenir pour expliquer la phase d'épuisement.

Il semble bien que la sécrétion des autres stimulines hypophysaires soit momentanément déviée au profit de la sécrétion corticotrope.

- La sécrétion de catécholamines médullo-surrénaliennes est constamment accrue à la phase initiale. De là, la vaso-constriction et l'hyperglycémie fugace qui peut exceptionnellement être constatée chez le malade au moment où s'aggrave son état.

#### b) Les perturbations hydrosalines

Nous avons vu qu'elles étaient constantes et importantes. Qu'elles soient la cause ou plus vraisemblablement la conséquence de la malignité, plusieurs facteurs vont concourir à leur maintien et leur

aggravations : augmentation de la perméabilité capillaire, défaillance rénale ou hépatique, altérations des osmorécepteurs diencephaliques et de la sécrétion anti-diurétique, enfin action dysharmonique des minéralo-corticoïdes.

#### D - Les réactions tardives (18, 71)

Elles sont liées aux désordres anatomo-physiologiques des parenchymes que l'atteinte nerveuse initiale a déterminés. Une fois cette dernière éteinte, les perturbations évoluent pour leur propre compte et atteignent leur maximum au niveau de l'encéphale, du foie, des reins et des poumons.

Faillite des fonctions de l'organisme, dysfonctionnement global des différents secteurs de la régulation homéostasique, la malignité peut déterminer la mort par l'importance des troubles organiques (oedèmes cérébraux ou pulmonaires, hémorragies diffuses) ou par l'intensité des troubles fonctionnels viscéraux, encéphaliques ou endocriniens.

E - On ne saurait clore l'étude de ce chapitre sans souligner la part importante prise par les perturbations de l'hémostase, en particulier par le phénomène de coagulation intra-vasculaire.

En dehors des cas où la malignité semble relever d'un phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN (155, 261), (choc endotoxinique des septicémies à germe gram négatif ; purpura fulminans de Henoch), les altérations anatomo-fonctionnelles déterminées par l'ébranlement du système sympathique, réalisent les conditions optimales pour l'éclosion des C.I.V.D. Une fois apparus, les troubles de coagulations viennent superposer leurs manifestations à celles du syndrome malin, concourant à la défaillance des parenchymes et hâtant l'évolution du sujet.

#### VII - LE SYNDROME MALIN AUJOURD'HUI

=====

Bien que la définition de la malignité donnée par MARQUEZY et LADET, soit très restrictive, on a eu tendance à étendre cette conception à toutes les formes évolutives incontrôlées des maladies infectieuses, aux accidents thérapeutiques de certaines de ces maladies (curarisation du tétanos, assistance ventilatoire des poliomyélites, intoxication salicylée de la maladie de Bouillaud).

Bien plus, en dehors du cadre de l'infection, les évolutions dramatiques des brûlures étendues ou des tumeurs cérébrales ont été considérées comme relevant du même mécanisme en raison de la similitude des lésions anatomiques (on sait maintenant que la C.I.V.D. représente un déterminisme commun à ces différentes pathologies).

Depuis une vingtaine d'années, l'importance du syndrome malin s'amenuise. De nombreuses maladies, celles pour lesquelles la notion de malignité semblait bien établie, ont été retirées progressivement de ce cadre évolutif. C'est le cas notamment de la diphtérie, la coqueluche, la varicelle ou les formes hautes de la poliomyélite.

Cette restriction tient sans doute à plusieurs ordres de faits.

- La mort dans les formes graves de ces maladies semble relever de complications anatomiques bien différentes des lésions du syndrome malin : myocardite ou paralysie dans la diphtérie, encéphalopathie anoxique de la coqueluche, perturbations hydro-minérales du choléra et des diarrhées cholériformes du nourrisson.

- L'avènement des thérapeutiques modernes, qu'il s'agisse des anti-infectieux ou des techniques largement utilisées en réanimation, ne permettent pas aux manifestations du syndrome malin d'évoluer ou de se prolonger.

- La généralisation des méthodes prophylactiques qui, en rendant plus exceptionnelle l'apparition de ces maladies, diminue parallèlement la fréquence de leur forme maligne.

Aux dires même de REILLY (71, 205, 211), un syndrome malin peut encore être observé actuellement dans certaines formes :

- de la rougeole, lorsque survient l'encéphalite hémorragique, bien différente de la leuco-encéphalite péri-veineuse habituelle de la maladie.

- de la grippe où le décès survient rapidement dans un tableau de coma et d'oedème pulmonaire.

- de la scarlatine. Il s'agit de la forme maligne précoce, avant que n'apparaisse l'éruption. Elle ne semble pas correspondre aux formes hyper-toxiques très sensibles aux antibiotiques.

- de l'accès palustre à *plasmodium falciparum* où les troubles de conscience, l'anarchie thermique, les troubles cardio-respiratoires, l'insuffisance rénale et la deshydratation conduisent rapidement à la mort.

- des septicémies à germe gram positif ou gram négatif avec chocs toxiques à type de collapsus fébrile et hémorragiques.

En dehors de ces occurrences, il est indéniable qu'existent pour de nombreuses maladies infectieuses des évolutions échappant totalement aux effets d'une thérapeutique réputée efficace. Ces évolutions graves comportent une note thrombo-hémorragique et biologiquement peut être mis en évidence un syndrome de consommation. En l'absence d'une correction efficace de ce trouble, et parfois même malgré elle, l'évolution est rapidement fatale. Ce sont ces formes que nous allons maintenant étudier..

CHAPITRE IV

COAGULATIONS INTRA VASCULAIRES

ET

EVOLUTION MALIGNE DES MALADIES INFECTIEUSES



A l'heure actuelle, la survenue d'un syndrome thrombo-hémorragique dans l'évolution d'une maladie infectieuse doit faire systématiquement rechercher la possibilité d'une coagulation intravasculaire (108, 135, 143, 165). L'explication par ce mécanisme repose sur les constatations cliniques, biologiques et anatomiques, ainsi que sur l'analogie avec les faits expérimentaux (98, 163, 170).

La C.I.V.D. apparait alors comme le reflet d'un stade évolué de la maladie et constitue un facteur supplémentaire de gravité (23).

Les publications de coagulopathies de consommation au cours d'infections bactériennes, virales ou parasitaires, sont très nombreuses. Certains expliquent même par ce mécanisme les manifestations de l'infection inapparente (28). Nous avons recherché dans la littérature les observations signalant comme habituelle ou hautement probable la survenue de phénomène de C.I.V.D. dans l'évolution d'une infection.

En outre, nous présenterons quelques observations tirées de l'expérience de 2 services lyonnais spécialisés dans le traitement des maladies infectieuses de l'adulte et de l'enfant : (Clinique des maladies infectieuses - Professeur BERTOYE ; Clinique médicale infantile B - Professeur MONNET).

Nous utiliserons ces observations aux seules fins d'apporter une illustration précise à ce genre de phénomène, sans chercher à déduire de cette étude des arguments quant à l'épidémiologie de ces syndromes.

## I - C.I.V.D. ET MALADIES BACTERIENNES

=====

### 1 - LES ETATS SEPTICEMIQES DUS AUX GERMES GRAM NEGATIF

C'est au cours des états septicémiques et plus précisément, ceux dus aux germes gram négatif, qu'ont été rapportées des manifestations hémorragiques pouvant relever d'une C.I.V.D. (8, 15, 18, 64, 109). La C.I.V.D., qui vient alourdir le pronostic de la maladie, intervient dans le déroulement des mécanismes physiopathologiques du choc endo-toxinique (54, 93, 152, 179).

Parmi les germes susceptibles de donner de tels accidents, 2 groupes doivent être radicalement isolés, quant à leurs caractères étiologiques, cliniques et évolutifs. Il s'agit des méningococcémies et des infections à Salmonella.

## A - Les méningococcémies suraiguës

Observation N° 1 - Professeur BERTOYE -

L'enfant L.L., 4 ans, présente dans la soirée du 1er décembre une élévation brutale de température accompagnée de rachialgies. Dans la nuit, la température atteint 41°, accompagnée de prostration alternant avec des épisodes de délire et d'agitation, une crise convulsive brève est notée. Le lendemain à 8 h. on constate quelques éléments purpuriques sur les membres inférieurs. L'hospitalisation est décidée d'urgence.

A l'arrivée, le 2 décembre, à 10 h. on note un état de coma vigil, des signes méningés discrets, un purpura ecchymotique généralisé progressant rapidement, réalisant de larges placards lie de vin sur les membres inférieurs et les fesses. Un vomissement de sang noir restera isolé. La tension artérielle est conservée, il n'y a pas de signe patent de collapsus cardio-vasculaire.

Ce tableau évoque la méningococcémie grave avec purpura nécrotique extensif. On demande confirmation à certains examens :

- la V.S. est à 20 %, il existe une leucopénie à 2 000 avec neutropénie à 32 %.
- Le L.C.R. est moiré, contenant 72 éléments de type granulocytaire, la formule chimique est normale.
- le bilan de coagulation est encore dans les limites de la normale avec plaquettes : 200 000 ; prothrombine : 37 % ; pro-accéléline : 80 % ; P.D.F. : 40 gamma/ml.
- le méningocoque, type B, est retrouvé dans le L.C.R., les hémocultures, le pharynx.

Le traitement mis en route immédiatement comporte une réhydratation par une grosse voie d'abord, une corticothérapie à doses massives, une antibiothérapie, et de l'Héparine (3 mg/Kg/j).

Malgré la précocité de la thérapeutique, le tableau biologique de C.I.V.D. ne tarde pas à se compléter. Il aura l'évolution suivante :

|      | Plaquettes | Prothrombine | Fibrinogène | P.D.F. |
|------|------------|--------------|-------------|--------|
| 3/12 | 11 200     | 23 %         | 5,80        | 640    |
| 4/12 | 6 800      | 50 %         | 13,4        | 160    |
| 6/12 | 70 000     | 100 %        | 11          | 80     |

L'Héparine peut être arrêtée le 8/12.

Cliniquement, après une période intermédiaire marquée par la persistance des troubles de conscience et des altérations électro-encéphalographiques, l'évolution se fera finalement vers la rétrocession de tous les signes.

Les éléments purpuriques guérissent en ne laissant persister que de petites cicatrices achromiques minimales. Le traitement antibiotique sera arrêté au 20<sup>e</sup> jour.

Revu 3 mois plus tard, l'enfant est en excellente santé.

Résumé : chez un enfant de 4 ans, méningococcémie grave avec méningite purulente, purpura nécrotique extensif, hémorragies digestives et tableau biologique de C.I.V.D.. Guérison.

Dans sa forme la plus habituelle, celle de la méningite purulente, l'infection méningococcique s'accompagne très fréquemment d'un purpura qui est la traduction de la capillarite infectieuse (36), et qui reste généralement limité et peu inquiétant. Dans sa forme septicémique, par contre, les manifestations hémorragiques cutanées ou viscérales (154) sont constantes et constituent un argument de poids dans l'établissement du pronostic.

On a souvent tendance à confondre les termes de purpura fulminans de HENOCHE, de syndrome de WATERHOUSE-FRIDERICHSEN et de méningococcémie fulminante ou méningococcémie avec collapsus (23, 157, 226).

a) Le purpura fulminans de HENOCHE est caractérisé par des poussées d'hémorragies cutanées se développant en quelques heures, accompagnées d'anémie et parfois de choc hémorragique, au cours desquelles la C.I.V.D. est constante. Il succède le plus souvent à une méningococcie, mais aussi à une streptococcie (219), une staphylococcie (154), une varicelle (92, 96).

b) Le syndrome de WATERHOUSE-FRIDERICHSEN, dans le même contexte clinique correspond à la constatation anatomique d'hémorragies des surrénales (154, 159). Ce syndrome très inconstant a conduit à une théorie physiopathologique erronée selon laquelle la mort dépendait des manifestations d'insuffisance surrénale aiguë. Le méningocoque, le streptocoque, le staphylocoque ou le bacille de Pfeiffer peuvent être responsables de ce tableau.

c) Les méningococcémies fulminantes avec collapsus (53) sont des septicémies méningococciques d'évolution suraiguë associant un syndrome infectieux, un purpura diffus et extensif, un collapsus cardiovasculaire avec cyanose d'évolution souvent dramatique.

- le début est brutal par une température très élevée, accompagnée de céphalées, vomissements ou diarrhées.

- Le purpura progresse rapidement. Surtout net au niveau des membres, il atteint tout le corps sous forme de pétéchies violacées, confluentes en de vastes placards ecchymotiques parsemés de vésicules hémorragiques. L'évolution nécrotique des éléments est habituelle, pouvant conduire à des amputations distales.

- Un état de collapsus d'installation rapide et constant, précédé d'une cyanose impressionnante des lèvres, du nez, des extrémités. La polypnée parfois de type Cheyne-Stokes, l'effondrement tensionnel artériel et veineux, les extrémités glacées ne se recolorant pas, sont avec la tachycardie à 200 les éléments les plus caractéristiques.

- Les signes neurologiques sont inconstants, allant de l'obnubilation au coma. Les convulsions fébriles peuvent inaugurer la maladie.

- Des manifestations d'insuffisance rénale aiguë, d'apparition secondaire ont pu être décrites (106).

Sur le plan biologique :

- le méningocoque (du groupe B, exceptionnellement C; 73) peut être retrouvé dans le L.C.R., les hémocultures, les prélèvements de gorge ou des éléments cutanés.

- Le L.C.R. est le plus souvent clair, normotendu, sa formule est discrètement perturbée.

- Numération formule et vitesse de sédimentation sanguines sont paradoxalement normales.

- L'étude de l'hémostase (2, 11, 64, 76, 157, 159) montre d'emblée dans près de la moitié des cas des troubles s'inscrivant dans le cadre de la C.I.V.D. Cependant, initialement, ils ne peuvent se résumer qu'à une thrombopénie, une chute de la prothrombine ou du facteur V, une hypofibrinogénémie.

Au total, se trouve réalisé un syndrome malin précoce d'une extrême gravité dont l'évolution ne dément pas la sévérité clinique initiale.

En 1966, STIEHM et DAMROSCH (157, 225, 226) ont établi une liste de critères de gravité qui permettent d'envisager le pronostic et d'orienter au mieux la thérapeutique. Parmi ceux-ci :

- l'existence d'un purpura extensif apparu moins de 12 h avant l'hospitalisation.
- la présence d'un collapsus vasculaire périphérique puis central.
- l'absence de réaction méningée leucocytaire (moins de 20 éléments).
- la leucocytose normale ou basse (inférieure à 10 000).
- la vitesse de sédimentation basse.

La constatation de 2 ou plus de ces critères traduit l'imminence du collapsus terminal.

Plus récemment, NIKLASSON (23) a proposé d'autres critères qui ne semblent pas supérieurs aux précédents, la seule notion intéressante est celle du caractère franchement péjoratif de la thrombopénie lorsqu'elle s'intègre dans un tableau biologique fruste de C.I.V.D. En outre, la coagulopathie de consommation suspectée ou confirmée, est retrouvée dans 80 % des cas décédés dans la série de MOZZICONACCI et collaborateurs (23) et chez 5 des 8 malades décédés dans la série de SAINT-MARTIN et collaborateurs (226).

Enfin, en dehors de l'évolution thérapeutique, les autres critères péjoratifs sont représentés par le jeune âge (moins de 6 mois), l'hypothermie initiale. (226).

#### B - Les fièvres typho-paratyphiques et les salmonelloses

##### Observation N° 2 - Professeur BERTOYE -

Mademoiselle C.B., 22 ans, présente une quinzaine de jours après son retour d'un long séjour aux Indes, des troubles digestifs, une élévation progressive de la température qui atteint 40° et reste en plateau, de l'insomnie, des épistaxis et une adynamie physique et psychique.

Lors de l'hospitalisation, le 4 avril, dix jours après le début des signes, l'aspect est suffisamment évocateur pour faire porter le diagnostic de fièvre typhoïde sévère. Le bacille d'Eberth est retrouvé dans 6 hémocultures. Le traitement est instauré rapidement : Chloramphénicol à doses progressives et corticothérapie d'appoint.

Plusieurs problèmes vont se poser au cours de l'évolution :

- une atteinte myocardique traduite par une tachycardie, un allongement de l'espace PR sur les différents électro-cardiogrammes.

- une leuconéutropénie sévère (2 000/30 %) et persistante. Le myelogramme normal élimine toute atteinte médicamenteuse.

- enfin, vers le 5ème jour, apparition d'un syndrome hémorragique cutané avec hématome aux points de ponctions veineuses et tendance spontanée aux ecchymoses, associé à un syndrome biologique qui, bien qu'incomplet, évoque la C.I.V.D. : thrombopénie (50 000), fibrinogène (1,50 g), hypoprothrombinémie. Par contre, les P.D.F. ne seront pas modifiés.

L'héparinothérapie (2 mg/kg/j) est rajoutée au traitement. Elle sera poursuivie 10 jours.

L'évolution clinique sera favorable, mais lente. Au bout de 3 semaines l'antibiothérapie est arrêtée, les contrôles bactériologiques sont négatifs.

Revue 3 mois plus tard, l'état de santé est excellent.

Résumé : chez une jeune fille de 22 ans, fièvre typhoïde sévère compliquée au 5ème jour de traitement par l'apparition d'un tableau clinique et biologique de C.I.V.D. Guérison.

a) La survenue d'un syndrome malin dans l'évolution d'une fièvre typhoïde est une éventualité qui n'est pas exceptionnelle (5 % des cas pour BERTOYE et collaborateurs en 1967). Le syndrome malin typhique est protéimorphe (37, 153) et selon le moment d'apparition au cours de l'évolution de la maladie, on distingue classiquement :

- à la période initiale les formes ataxo-adiynamiques et hyperthermiques où les risques sont représentés par les manifestations hémorragiques, cholériques, nerveuses et les perforation précoces de l'intestin ou de la vésicule biliaire.

- vers le 2ème ou le 3ème septénaire, la malignité s'affirme par le collapsus typhique (8) traduit par une accélération du pouls, la chute de tension artérielle et l'hypothermie. Sa survenue toujours redoutée a fait mettre la prise bi-quotidienne de tension en bonne place dans la surveillance d'un typhique. A ce stade peuvent apparaître également des manifestations nerveuses centrales, groupées sous le nom d'encéphalite eberthienne (ROGER, TARDIEU). L'inondation de l'encéphale sans relais sympathique, par la toxine éberthienne, traduit bien la multiplicité des atteintes végétatives, hypothalamiques, rhombencéphaliques, cérébelleuses, pyramidales et extra-pyramidales.

- Il faut mettre à part les accidents observables autrefois, lorsque, à la suite de WOODWARD, on utilisa le Chloramphénicol à doses fortes d'emblée. La lyse microbienne déterminait un syndrome malin à forme collapsique et nerveuse par choc endotoxinique, quasi expérimentale (18, 54).

b) L'individualisation des formes hémorragiques dans la typhoïde a été faite par LOUIS en 1841 (78). Ce n'est qu'en 1927 que l'étude hématologique fut réalisée par WEILL et LEVY. Les hémorragies étaient attribuées à la thrombopénie et à la fibrinopénie qui constituent deux des quatre points hémoleucocytaires de la fièvre typhoïde de NAEGELI.

RAYBAUD (208) montre qu'à côté de la tendance hémorragique définie au sein des manifestations de la malignité, il existe des formes patentes qui surviennent au cours d'une typhoïde sans particularité et des formes latentes dépistées par une étude attentive de la crase sanguine.

DESTAING et GRANGAUD (78) en 1965 retrouvent dans 400 fièvres typhoïdes 20 % de formes hémorragiques. Les types cliniques sont variables :

- purpuras multiformes survenant au cours du 2ème septénaire et siégeant électivement dans le territoire qu'affectent les taches rosées.

- hémorragies muqueuses également fréquentes à type d'épistaxis ou d'hémorragies bucco-linguales.

- enfin, plus rarement hémorragies viscérales : entérorragies surtout, mais aussi métrorragies, hémoptysies, hématuries macroscopiques.

Ces symptômes peuvent se mêler variablement aux autres signes de la maladie, mais les aspects bruyants d'hémorragies profuses ne sont pas rares. Pour ces deux auteurs, les perturbations de l'hémostase sont mixtes. Ils n'envisagent pas la possibilité d'une coagulopathie de consommation, mais reconnaissent aux accidents une parenté avec le phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN.

c) CORRIGAN en 1968 (64), puis ALLEN en 1969 (7) et très récemment ZRIBI en 1975 (282) ont étudié la C.I.V.D. dans la fièvre typhoïde. ZRIBI en retrouve 8 formes biologiques certaines parmi 26 tableaux hémorragiques d'intensité variable. Dans tous les cas, le germe est un bacille d'Eberth et les sujets atteints sont des enfants ou de jeunes adultes.

Si la C.I.V.D. imprime un caractère d'emblée plus inquiétant à la maladie, son pronostic d'ensemble ne parait pas influencé, à la condition que soit rapidement instauré un traitement par l'Héparine. L'apparition d'une thrombose des gros vaisseaux n'est pas imputable à ce genre de mécanisme.

Avant de clore ce chapitre, il faut évoquer les rares accidents de C.I.V.D. décrits au cours de septicémies à salmonelle Entéritidis (102) ou typhi murium (153), ainsi que les manifestations hémorragiques survenant après une vaccination anti-typho-paratyphique (155).

#### C - Septicémies à entérobactéries ou germes apparentés

Ce sont actuellement les septicémies les plus fréquemment rencontrées (109). Lourde rançon de l'hospitalisme microbien, elles sont souvent iatrogènes. On les observe chez des sujets dont le terrain a été fragilisé par une intervention de chirurgie digestive ou urologique, une réanimation agressive (49, 158), enfin dans les suites d'avortements ou d'accouchements septiques (15, 113, 228). Les manifestations hémorragiques se rencontrent essentiellement dans un contexte de choc toxique, modalité évolutive dramatique et fréquente de ces septicémies (41 % pour GOULON et collaborateurs).

Tous les germes gram négatif peuvent être en cause, cependant la fréquence est plus grande pour les protéus (109), les colibacilles (8, 16, 49, 265), les pyocyaniques (204, 269), les klebsiella (40, 136), les ristella (21, 114, 279). Beaucoup plus rarement, il s'agira d'aérobacter, de serratia, de providencia (109).

Ces germes possèdent une endotoxine lipopolysaccharidique qui, administrée à l'animal, reproduit les manifestations du choc infectieux.

Cliniquement, le tableau est habituellement facile à reconnaître (54, 109, 152, 218, 265). Peu après un grand clocher thermique, apparaissent brutalement :

- des modifications circulatoires périphériques, cyanose des extrémités, marbrures ou plaques ecchymotiques extensives, tendances hémorragiques cutanéomuqueuses généralisées.

- une chute de la pression artérielle, un effondrement de la pression veineuse centrale et de la tachycardie.

- un ensemble symptomatique traduisant l'insuffisance des débits sanguins viscéraux : myalgies, oligoanurie évoluant vers l'insuffisance rénale aiguë (113), agitation ou obnubilation, hyperventilation qui traduit l'ischémie des chémorécepteurs.

Il existe des tableaux plus trompeurs marqués par la conservation de la tension artérielle, par une hypothermie persistante, l'absence de vaso-constriction cutanée dans le choc dit "chaud", la prédominance des signes respiratoires qui peuvent en imposer pour une embolie pulmonaire avec cependant discrétion de l'hypoxie et diminution de la P.V.C.

Les signes biologiques sont en tous points superposables à ceux que nous avons décrits dans le cadre du syndrome malin dont le choc endotoxinique représente l'un des aspects les plus courants. Dans ce tableau, les troubles de l'hémostase, bien étudiés par STREIFF et LARCAN (248), HODES (126), HORWITZ (128) et BERGENTZ (31) sont très fréquents. Ils revêtent généralement le profil de la coagulopathie de consommation, bien que les perturbations partielles (thrombopénie isolée, chute du facteur V, ou diminution de l'ensemble des facteurs du complexe prothrombinique) ne soient pas rares. Nous avons vu que leur interprétation au cours d'un tableau de choc est délicate, témoins d'une défaillance hépatique (215) ou d'un processus de coagulation intra-vasculaire localisé (123). Rappelons enfin que C.I.V.D. et choc septique relèvent d'une relation pathogénique commune (109) que nous avons déjà évoquée.

Nous terminerons ce chapitre consacré à l'étude des germes gram négatif en signalant que des accidents cliniques et biologiques de C.I.V.D. ont été décrits au cours d'infections à *hémophilus influenzae* (157, 246).

## 2 - LES INFECTIONS A GERMES GRAM POSITIF

Au cours des septicémies à staphylocoques, streptocoques ou pneumocoques, on a décrit des tableaux anatomo-cliniques de C.I.V.D. survenant soit isolément, soit comme épiphénomène d'un choc toxinique.

### A - Staphylococcémie

Observation N° 3 - Professeur MONNET -

L'enfant S.M., 3 mois 1/2, présente depuis 5 jours un adéno-phlegmon cervical lorsqu'il est hospitalisé. L'état général est profondément altéré ; la fièvre, à grandes oscillations, dépasse 40°. A l'examen, la tuméfaction cervicale, de la taille d'une noix, est fluctuante recouverte d'un tégument nécrotique. Il y a une hépato-splénomégalie. L'auscultation et la radiographie pulmonaire sont normales. Enfin, il n'y a pas d'atteinte méningée.

Le pus ganglionnaire et l'hémoculture mettent en évidence un staphylocoque doré. Une antibiothérapie anti-staphylococcique est mise en route après drainage chirurgical de l'adénite. Vers le 3ème jour d'hospitalisation, l'état se dégrade brutalement avec apparition de détresse respiratoire et de signes de souffrance encéphalique. Le cliché thoracique confirme l'éclosion d'une pneumopathie bulleuse bilatérale et l'étude du L.C.R. objective une méningite purulente staphylococcique.

Malgré le traitement, le décès survient au 6ème jour dans un tableau associant collapsus, hémorragies cutanées diffuses et sur l'électro-encéphalogramme des signes évoquant l'encéphalite suppurative. Le bilan de coagulation fait avant la mort est très en faveur d'une C.I.V.D. : thrombopénie à 70 000, hypoprothrombinémie à 50 % et baisse du fibrinogène à 2 g.

Résumé : chez un nourrisson de 3 mois 1/2, septicopyohémie à staphylocoque pyogène dont le point de départ est un adéno-phlegmon du cou avec localisation secondaire pulmonaire et cérébro-méningée. Exitus dans un tableau de C.I.V.D.

La survenue d'un collapsus gravissime lors de septicopyohémie staphylococcique a été rapportée par BERTOYE et CARRAZ en 1950 (35) COSTE et collaborateurs en 1957 (67) et BASTIN en 1960 (18). Ces auteurs soulignent la ressemblance entre ces accidents et les manifestations expérimentales du phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN et insistent sur les lésions thrombo-hémorragiques retrouvées à l'autopsie de ces sujets.

VIC-DUPONT et collaborateurs (272) ont montré que le staphylocoque est susceptible de déterminer des manifestations comparables aux chocs toxiques des septicémies à germes gram négatif. Dans leurs statistiques, 12 % des chocs septiques sont d'origine staphylococcique. Cette propriété du staphylocoque est liée à son potentiel de sécrétion d'un ensemble exotoxinique (entérotoxine, coagulase, fibrinolysine, hyaluronidase, hémolysine).

Expérimentalement, THAL puis SKINNER (272) ont pu reproduire chez l'animal, par injection d'exotoxine, des modifications circulatoires, un état de choc et des lésions viscérales congestives et hémorragiques. Seule la thrombophlébite initialement rencontrée dans ces septicémies ne semble pas dépendre des mécanismes de la C.I.V.D.

Enfin, CHIPAIL et SCHNEER (58), GAUDIER et collaborateurs (102) ont authentifié de réelles coagulopathies de consommation au cours de staphylococcie pleuro-pulmonaire de l'enfant, en dehors de tout choc toxi-infectieux.

#### B.- Streptococcies - Scarlatine

a) C'est par un mécanisme similaire que l'on peut expliquer les manifestations hémorragiques rencontrées au cours des streptococcies (64, 134, 135). Plusieurs types de streptocoques ont été retrouvés à l'origine de ces mécanismes. ROBIN et collaborateurs (219) ont récemment rapporté 3 observations de cellulites streptococciques fulminantes. Dans deux cas, il s'agissait d'un streptocoque A hémolytique, dans un cas d'un streptocoque hémolytique D. Dans leur expérience, l'association d'un choc hypovolémique sévère et d'une coagulation intravasculaire localisée au niveau des lésions, chez des sujets antérieurement traités par vaccins C.C.B., rend très élégante l'interprétation des faits par le biais d'un phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN.

b) Dans le tableau de la scarlatine, on sait que l'évolution maligne peut être soit précoce, soit secondaire ou tardive. Ce syndrome secondaire malin, différent des accidents infectieux tardifs décrits par ROGER, fut bien individualisé par SEDALLIAN et MONNET en 1947 (235), puis MAZARE et DESCHAMPS en 1951.

Apparaissant du 6ème au 20ème jour, il associe au signes habituels de la malignité un ensemble hémorragique viscéral muqueux ou cutané qui est fréquemment au premier plan. GASTINEL et collaborateurs (101), reprenant l'expérimentation de REILLY, ont montré que ce syndrome malin pouvait être reproduit par action de la toxine érythrogène de DICK sur les terminaisons neuro-végétatives.

En raison de la grande et quasi constante sensibilité du streptocoque à la Pénicilline, ces manifestations sont devenues actuellement rares (19).

### C - Pneumococcies

Dans le cours d'une septicémie à pneumocoques, la C.I.V.D. n'est pas exceptionnelle. CORRIGAN (64), GOLDENGARB (108) rapportent des cas semblables. STOSSEL et LEVY (247) ont même pu observer le cas d'un jeune homme chez qui l'infection pneumococcique a déterminé un collapsus sévère et un syndrome thrombo-hémorragique conduisant à la gangrène des orteils.

Il semble toutefois que cette association soit plus fréquente lorsque la septicémie complique précocément ou tardivement une splénectomie. BISNO (42), ADNER (3), CRONBERG (69) et BEBEAR (24) insistent sur cet ensemble asplénie-pneumococcie-C.I.V.D.

D - Au cours des septicémies à *Welchhia perfringens* (8) rencontrées après une plaie souillée, ou dans le post-abortum, on observe parfois des collapsus intenses où le choc toxique, l'hémolyse aiguë, la C.I.V.D. s'associent pour déterminer une nécrose ischémique des extrémités.

### 3 - LES ENTEROCOLITES INFECTIEUSES

Observation N° 4 - Professeur MONNET -

Observation publiée dans les Annales de Pédiatrie en 1969 (191).

L'enfant A.P., 40 jours, vient de faire un séjour de 1 mois et demi en centre de prématurés en raison d'une dysmaturité à terme et d'un ictère physiologique prolongé. Le lendemain de son départ, il présente une dyspepsie aiguë dont les manifestations deviennent rapidement inquiétantes. Cependant, il n'est ré-hospitalisé que 4 jours après. A son arrivée, l'enfant présente un état critique de deshydratation avec perte de poids considérable, cyanose et collapsus majeur, plages de gangrène des 4 extrémités, oligurie sans perception de gros reins à la palpation. Cet ensemble est mis sur le compte d'une gastro-entérite aiguë à *Eschérichia Coli* 125 B 15. Dans le sang, il existe des perturbations majeures, une acidose métabolique, hémococoncentration, ainsi qu'une thrombopénie (10 000) et une hypoprothrombinémie marquée.

Malgré la réhydratation et l'héparinothérapie (4 mg/kg/j); l'exitus survient rapidement dans un tableau neurologique évoquant l'hémorragie ventriculaire.

La vérification anatomique montre :

- une thrombose des veines cérébrales, une hémorragie ventriculaire et méningée.
- des lésions purpuriques et ulcérées de la muqueuse digestive.
- infarctissement du parenchyme rénal avec nécrose corticopapillaire, sans thrombose des veines rénales.

Du point de vue histologique, tous les viscères présentent des lésions de congestion vasculaire, d'hémorragie et de nécrose. En outre, il existe des thrombi fibrineux bien visibles au niveau des petits vaisseaux rénaux.

Résumé : chez un enfant de 40 jours, entérite à Coli 125 B 15 ayant déterminé un tableau de deshydratation massive mortel associé à un tableau clinique biologique et anatomique de C.I.V.D.

On a longtemps voulu rattacher au syndrome malin des maladies infectieuses les états neurotoxiques observés lors de deshydratations gravissimes du nourrisson. On sait maintenant que l'infection entérale ou parentérale, souvent mineure, n'est que le point de départ de la diarrhée donc de la perte liquidienne. Le tableau réalisé n'est pas spécifique.

Au cours des infections entérocoliques bactériennes, la survenue d'un collapsus avec troubles vaso-moteurs (213), d'un purpura nécrotique ou d'une tendance hémorragique ne sont pas exceptionnels et ont pu être rattachés à une C.I.V.D. (168, 191). Dans son déterminisme intervient la possibilité d'un choc toxinique mais aussi les lésions cellulaires engendrées par la deshydratation. Ces accidents ont été retrouvés au cours des contaminations par Shigella Shiga (263) ou comme dans notre observation par un Eschérichia Coli entéropathogène. On peut supposer avec de nombreux auteurs que la C.I.V.D. apparaît au cours de la phase algide du choléra (46, 68, 160, 190, 259). Cette phase est très brève et rend difficile la caractérisation biologique.

#### 4 - INFECTIONS BACTERIENNES DIVERSES

A - Par égard pour son célèbre mais peu enviable passé, nous mettons en avant la diphtérie. C'est à son propos que TROUSSEAU écrivit ses pages les plus édifiantes sur le syndrome malin. Les manifestations hémorragiques étaient en bonne place dans le syndrome malin précoce ou dans le syndrome secondaire malin (105, 249), alors qu'elles étaient généralement absentes du syndrome du 50ème jour décrit par GRENET et MEZARD (105, 110, 178). Signalons que des hémorragies cutanées et muqueuses avaient été retrouvées par NAUSSAC et BERTOYE dans les rarissimes septicémies à Corynébactérie (186).

Depuis les travaux de REILLY, on sait que les formes mortelles de la diphtérie ne doivent pas être rangées dans le cadre des syndromes malins (93).

La diphtérie est devenue exceptionnelle et les formes graves signalées dans les publications les plus récentes sont constamment en relation avec la myocardite et les polynévrites extensives (94, 230). En 1973, KARAYALCIN et collaborateurs (142) ont rapporté une forme hémorragique mortelle qui était la traduction d'un purpura thrombopénique, les autres facteurs de coagulation étant normaux.

B - Les perturbations de l'hémostase rencontrées au cours des leptospiroses graves peuvent parfois revêtir le masque d'une C.I.V.D. (60, 214, 281). L'interprétation en est délicate en présence d'une atteinte sévère du parenchyme hépatique.

C - Enfin, on a rapproché du phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN les désordres anatomo-cliniques observés dans les formes sévères de la peste, dites "peste noire" (177) et de façon exceptionnelle dans la tuberculose miliaire et l'angine de VINCENT (155).

## II - C.I.V.D. ET INFECTIONS VIRALES

=====

Il n'est pas exceptionnel de rencontrer chez des sujets présentant une maladie virale une tendance hémorragique. Le plus souvent, les phénomènes restent minimes et localisés, mais chez quelques uns ils peuvent être sévères et prendre le pas sur les symptômes habituels de la maladie. En 1967, Mc KAY et MARGARETTEN (165) ont montré à partir de constatations anatomo-cliniques et biologiques que le C.I.V.D. avait une part importante dans ces complications. Il faut remarquer que, pour ces formes qu'ils appellent malignes, ils n'évoquent à aucun moment la responsabilité des système neuro-végétatif et endocrinien.

### 1 - C.I.V.D. DANS LES MALADIES ERUPTIVES

#### A - Varicelles hémorragiques

Observation N° 5 - Professeur BERTOYE -

Observation ayant fait l'objet d'une publication antérieure (92)

L'enfant B.A., 7 ans, présente au 3ème jour de l'évolution d'une varicelle jusque là bénigne une éruption purpurique généralisée rapidement extensive.

L'hospitalisation est décidée le 12/4. A l'examen, on constate une varicelle au stade croûteux, une énorme plage ecchymotique occupant le 1/3 inférieur de la jambe et le pied gauches. Les téguments à ce niveau sont distendus par un oedème ligneux, violacé, parsemé de phlyctènes hémorragiques. Des ecchymoses nombreuses siègent également au niveau du membre inférieur droit et sur 2 doigts des mains. Il n'y a pas de signe de collapsus, mais l'état général est très altéré.

L'exploration de la coagulation montre : prothrombine : 18 %, fibrinogène : 2 g/l, plaquettes : 102 000/mm<sup>3</sup>. Le traitement mis en route immédiatement comporte : Héparine (4 mg/kg/j), antibiotique, corticoïdes ainsi que plusieurs séances d'oxygénothérapie hyperbare.

Le 13/4, l'aggravation des lésions du membre inférieur gauche font pratiquer une artériographie fémorale. Celle-ci montre une obstruction complète de l'artère poplitée basse, conséquence d'un spasme important, sans thrombose. L'infiltration novocaïnique reste sans effet.

L'enfant est confié aux chirurgiens qui réalisent une aponévrotomie de décharge sur la loge musculaire postérieure du mollet et complètent le geste par une sympathectomie lombaire gauche. Lors de l'intervention, on constate un infarctissement diffus des muscles de la loge postérieure de la jambe.

Le 14/4, le pied gauche est nécrotique, il existe une zone de tissus mortifiés sur tout le mollet gauche et on est contraint de réaliser une amputation de la jambe gauche au dessous du genou.

Les suites opératoires sont simples, après 1 mois de soins, l'enfant peut quitter le service pour un centre de rééducation fonctionnelle.

Sous Héparine, l'évolution de la C.I.V.D. a été la suivante

|      | : Plaquettes | : Prothrombine | : Fibrinogène | : P.D.F. |
|------|--------------|----------------|---------------|----------|
| 13/4 | : 110 000    | : 56 %         | : 0,90        | : 640    |
| 15/4 | : 320 000    | : 48 %         | : 0           | :        |
| 22/4 | : 640 000    | : 78 %         | : 4,5         | : 5 - 10 |

Compte-rendu histologique de la biopsie musculaire : présence de thrombus fibrino-leucocytaire ou plaquettaire dans la microcirculation, respectant les gros troncs.

Résumé : chez une fillette de 7 ans, sans antécédent, apparition d'un purpura ecchymotique puis nécrotique au décours d'une varicelle bénigne. Tableau biologique de C.I.V.D. Malgré le traitement par l'Héparine, aggravation de la gangrène du membre inférieur gauche qui conduit à l'amputation. Confirmation histologique de la C.I.V.D.

L'évolution de la varicelle peut parfois échapper à sa réputation de bénignité, cependant la fréquence exacte des évolutions graves reste difficile à établir à partir de statistiques purement hospitalières. Les syndromes malins de la varicelle, bien étudiés par FOURRIER et MOUTON (97) se traduisent par un tableau anatomo-clinique d'atteintes polyviscérales constamment hémorragiques, dont la pneumopathie primitive n'est que l'un des éléments (82). Des complications encéphalomyéliques peuvent venir aggraver le tableau.

Avec CHARKES (165), on peut reconnaître plusieurs types de complications hémorragiques au cours de la maladie, la C.I.V.D. ne concerne que les plus graves.

a) Le purpura fulminans auquel notre observation se rattache, semble très rare. FOURRIER en 1969 (95, 96) n'en retrouve que 17 cas dans la littérature. Il se manifeste chez l'enfant avant 10 ans, entre le quatrième et le quinzième jour d'une varicelle jusque là bénigne. Les lésions ressemblent en tout point à celles du purpura nécrotique méningococcique. Apparaissant au niveau des membres inférieurs, les ecchymoses vont rapidement s'étendre et confluer pour former des placards tendus, violacés, recouverts secondairement de bulles hémorragiques. Le membre est froid, les pouls sont abolis, la douleur très inconstante.

Très vite, ces zones mortifiées vont se délimiter du tissu sain donnant de larges pertes de substance qui obligent parfois à l'amputation secondaire du segment gangréneux ou à des recouvrements par greffes (92, 116, 165).

Paradoxalement, l'état général ne peut s'aggraver que secondairement au cours de cette affection généralement peu fébrile. La mort survient dans un tableau de choc et d'hémorragies profuses terminales (95).

Les perturbations hémobiologiques revêtent le plus souvent le masque de la C.I.V.D. (92, 96, 187, 202), et le traitement par l'Héparine, à la condition d'être précoce, peut freiner l'évolution des lésions cutanées et parfois même éviter les amputations, comme dans l'observation de MANIOS et SINAKOS (169).

b) Les varicelles malignes avec purpura prennent une allure sévère vers le 4ème jour, par l'apparition de coma, convulsions, hyperthermie, hémorragies viscérales massives et éruption vésiculo-ecchymotique confluente évoquant la variole. L'atteinte respiratoire, plus fréquente chez l'adulte (97) est inquiétante avec toux hémoptoïque, dyspnée, cyanose. Sur les clichés, les infiltrats réticulo ou macronodulaires sont extensifs. Ils ont longtemps été interprétés comme le fait d'une surinfection bactérienne (82). Biologiquement, la coagulopathie de consommation est constante (165).

Les lésions anatomiques sont représentées par de vastes plages de nécrose hémorragique entourées de cellules à inclusion nucléaire, siégeant dans tous les organes.

Ces formes apparaissent le plus souvent sur un terrain fragilisé, femme enceinte, nouveau-né, mais surtout chez des sujets traités par les corticoïdes ou les immuno-suppresseurs. Depuis l'observation princeps de JOSSERAND et DE L'HERMUZIERE (137), on sait que la corticothérapie a un rôle constamment aggravant sur la varicelle. Certains auteurs parmi lesquels BERNHEIM et ses élèves GERMAIN et LARBRE (33) et LE TAN VINH (82) ont montré que chez les sujets soumis à une hormonothérapie pour une affection sévère (hémopathie, collagénose), l'arrêt du traitement, en cas de varicelle, a un effet désastreux. Au contraire, chez ces sujets présentant un état d'insuffisance surrénale latente, la posologie doit être momentanément renforcée (260).

L'évolution maligne d'un zona a pu être observée dans des circonstances analogues (165).

c) Bien différentes dans leurs aspects et leur évolution sont les varicelles hémorragiques bénignes :

- le purpura fébrile est une variante symptomatique de l'éruption varicelleuse où les vésicules sont séparées par des pétéchies. Les perturbations de la crase sanguine sont très inconstantes, la thrombopénie est la plus couramment retrouvée.

- le purpura thrombopénique post-varicelleux survient pendant la période de convalescence. La thrombopénie franche, contrastant avec une fonction mégacaryocytaire normale, permet généralement de reconnaître cette éventualité dont l'évolution est souvent prolongée.

### B - Rougeole

En Europe, le syndrome malin de la rougeole est d'une grande rareté (176). En 1964, à Paris, BASTIN n'en retrouve que 5 cas sur 8 656 malades (59). En Afrique, par contre, les évolutions malignes sont nettement plus fréquentes. FOURRIER (93) a pu ainsi observer, à Alger, au cours d'une épidémie particulièrement sévère 10 cas sur 370 malades.

La malignité apparaît le plus souvent précocément lors de la période d'invasion (17). Elle se manifeste par un ensemble symptomatique d'une extrême gravité où dominent les manifestations encéphaliques, les atteintes respiratoires qui revêtent le type de la bronchiolite diffuse suffocante avec toux incessante et détresse respiratoire, enfin les formes hémorragiques (176).

La première observation de rougeole hémorragique a été rapportée par JACKSON en 1890. Depuis, les observations similaires restent rares puisque Mc KAY n'en retrouve que 26 entre 1890 et 1956. Elles se rencontrent généralement chez l'enfant entre 1 et 6 ans. Dans ces formes, l'exanthème prend d'emblée une note purpurique intense, qui confère aux téguments une teinte rouge sombre (rougeole noire). Le purpura fulminans est exceptionnel, Mc KAY et MARGARETTEN n'en retrouvent que 2 cas signalés par LITTLE en 1901 et KELLY en 1922. Aux hémorragies cutanées, s'associent rapidement des hémorragies nasales, digestives, génito-urinaires, oculaires et cérébro-méningées.

L'étude de la coagulation réalisée dans les cas les plus récents, ne montre dans la majorité des cas que des perturbations mineures. Les authentiques syndromes de consommation sont rarissimes et ce n'est que sur l'existence de constatations histologiques évocatrices que l'on peut présumer de la C.I.V.D. (165).

Celle-ci a toutefois été observée par HAUN et EHRHARDT en 1973, compliquant une vaccination anti-morbilleuse. (124).

### C - Les autres maladies éruptives

a) Les formes hémorragiques de la rubéole acquise ou congénitale, sont le plus souvent sous la dépendance d'une thrombopénie post-infectieuse (22). Cependant, HATHAWAY et collaborateurs (122) et Mc KAY et MARGARETTEN (165) rattachent à la C.I.V.D. certaines diathèses hémorragiques de la rubéole congénitale. Ces affirmations reposent plus sur l'aspect anatomo-clinique que sur les preuves biologiques qui restent très incomplètes.

b) HATAWAY (122) et SHERSHOW et collaborateurs (241) ont retrouvé des cas de C.I.V.D. au cours des septicémies herpétiques néonatales, dont le tableau hémorragique est dû généralement aux altérations hépatiques toujours sévères.

c) Les formes hémorragiques malignes de la variole, celles de la pustulose maligne de KAPOSI relèveraient d'un mécanisme comparable (165). En outre, le virus vaccinal a été régulièrement utilisé pour la reproduction d'une réaction de SHWARTZMAN localisée chez l'animal (155).

## 2 - C.I.V.D. DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES VIRALES OU APPARENTEES

Que les pneumopathies virales puissent avoir une évolution très sévère, chez des sujets sains en dehors de toute notion de fragilité de terrain, est un fait bien connu. Chez ces sujets, c'est en général précocément que l'affection prend une allure dramatique, associant aux manifestations respiratoires asphyxiques une symptomatologie viscérale variée, neurologique, cardio-vasculaire et rénale principalement (273).

Les études histologiques, connues depuis longtemps, soulignent l'importance des manifestations thrombo-hémorragiques polyviscérales, alors que les signes hémorragiques, souvent absents, ne peuvent se réduire qu'à quelques crachats hémoptoïques. Dès 1940, MAY, MOZZICONACCI et WETZL (174 bis) établirent la correspondance entre ces vasculoplégies pulmonaires observées au cours des syndromes grippaux et les lésions expérimentales du syndrome d'irritation sympathique de REILLY. En 1958, BORDET a montré chez l'animal, que le virus grippal possède la propriété de préparer à la réaction de SHWARTZMAN les territoires sensibles à son action toxique, et tout particulièrement l'arbre aérien. A l'autopsie, il observe une congestion diffuse du poumon et des plages de nécrose hémorragiques de la trachée (243).

Depuis, quelques observations anatomo-cliniques ont prouvé l'existence d'une C.I.V.D. dans les pneumopathies virales malignes. GRIFFITH (111) en a rapporté un cas mortel chez une jeune femme enceinte. On sait le rôle facilitateur de la gravidité sur l'éclosion d'une C.I.V.D.

Les germes les plus souvent en cause semblent bien être le virus grippal et l'agent d'EATON ; on en rapprochera les pneumopathies à Bedsonia.

### A - La grippe maligne

VIC-DUPONT (273) a observé lors de l'épidémie de 1969 due au virus A2/Hong Kong/68, 22 cas de grippe maligne. A côté des formes venant décompenser une tare respiratoire antérieure, et des formes viro-bactériennes où le pronostic est lié à la surinfection, il isole les grandes détresses respiratoires du sujet sain et les formes foudroyantes précoces qu'il assimile à un grand syndrome végétatif avec dérèglement thermique, respiratoire, rénal, hémorragique et hémodynamique.

En 1971, TALLEY et collaborateurs ont publié 3 observations de C.I.V.D. au cours de pneumopathies grippales (243). Dans un cas le diagnostic avait été porté avant le mort, chez les 2 autres patients le diagnostic fut évoqué après les études nécropsiques, alors qu'existaient en particulier au niveau du poumon des lésions d'alvéolite oedémateuse séro-hémorragique avec cellules éosinophiles à inclusions (cellules grippales de Mc CALLUM) présentant une réaction spécifique à l'immuno-fluorescence.

DAVISON et collaborateurs (70), puis WHITAKER (278) ont rapporté également le cas de grippes malignes chez de jeunes sujets antérieurement sains. Le tableau comportait une détresse respiratoire, une défaillance rénale et des hémorragies muqueuses profuses. Les perturbations biologiques étaient celles d'une C.I.V.D. Le virus en cause était de type A2.

Enfin, SONSINO et collaborateurs (243) rapportent une observation anatomo-clinique comparable due au virus grippal B. L'existence de lésions surrénaliennes leur font ranger cette observation dans le cadre d'un syndrome général d'adaptation.

### B - Le mycoplasma pneumoniae

Il est tout à fait admis actuellement que l'agent d'EATON peut non seulement atteindre le poumon, donnant une pneumonie atypique primitive, mais aussi être responsable de nombreuses localisations viscérales, extra-respiratoires. On a ainsi rapporté des méningo-encéphalites, ataxie cérébelleuse aiguë, anémies hémolytiques, péricardites aiguës, arthrites aiguës, syndrome de Stevens-Johnson ou pneumonéphrites dans l'observation de HERMIER et collaborateurs (151 bis).

Des publications récentes établissent son rôle indiscutable dans la survenue d'une C.I.V.D. NILSSON et collaborateurs (188) puis DE VOS et collaborateurs (79) ont en effet pu observer chez un enfant de 3 ans et chez un adulte une infection respiratoire sévère de type pneumonique rapidement suivie d'une hémolyse intra-vasculaire massive avec agglutinines froides, d'une insuffisance rénale et de manifestations hémorragiques variées. L'héparinothérapie et des exsanguinotransfusions n'ont pas empêché le décès.

Sans pouvoir exclure une action directe du mycoplasma sur les mécanismes de coagulation, il semble que ce soit par le biais de l'altération des hématies qu'il puisse engendrer un syndrome de défibrination.

#### C - L'ornithose

Au risque de bousculer la systématique microbienne, nous rangerons dans le groupe des infections respiratoires virales, les pneumopathies à *Chlamydia psittaci*.

A notre connaissance, il ne semble pas y avoir eu de publication d'ornithose compliquée de C.I.V.D., ce qui rendrait originale l'observation que nous présentons ici.

#### Observation N° 6 - Professeur BERTOYE -

Madame A.D., jeune femme de 27 ans, est hospitalisée le 22/12 au centre de réanimation de la clinique des maladies infectieuses pour un état de choc apparu après une révision utérine faite pour un avortement fébrile au 4ème mois de grossesse.

A l'arrivée, la patiente est dans un état inquiétant avec teint cyanosé et ictérique, polypnée, troubles de conscience et mouvements épileptiformes, oligo-anurie, tendance hypothermique, collapsus cardiovasculaire avec tachycardie et extrémités froides et cyanosées. On note l'apparition rapide d'ecchymoses et d'hémorragies aux points de ponctions veineuses.

L'anamnèse retient l'évolution d'un tableau pseudo-grippal depuis une dizaine de jours, avec température à 39° - 40°, toux, douleurs thoraciques et gêne respiratoire. La malade a reçu différents traitements inopérants. Dans ce tableau, l'avortement est survenu 12 h. avant l'hospitalisation. Il ne semble pas y avoir eu de manoeuvre abortive.

A l'examen, on constate la présence de râles francs dans les deux champs pulmonaires, une hépato-splénomégalie, T.A. = 7, P.V.C. = 5. La radiographie pulmonaire objective des images condensées réticulo-nodulaires, hilifuges et basales bilatérales.

Ce tableau évocateur d'un choc septicémique fait partiquer, entre autre, des hémocultures qui resteront stériles et un bilan de coagulation. Le tableau biologique de C.I.V.D. est évident : plaquettes = 30 000 ; prothrombine = 40 % ; fibrinogène = 1,75 g/l ; P.D.F. = 80 ug/ml

et le traitement, outre les manoeuvres de réanimation, comporte de l'Héparine (2 mg.kg/j), des transfusions de concentrés de plaquettes, une antibiothérapie.

L'évolution est rapidement favorable. Sur le plan général, l'état de choc se corrige, la diurèse reprend, il persistera cependant une insuffisance rénale de type tubulaire qui nécessitera 3 séances de dialyse extra-rénale. Sur le plan sanguin, la tendance hémorragique régresse rapidement, mais la correction des troubles biologiques sera plus lente.

Quant aux signes respiratoires, interprétés initialement comme manifestation d'un poumon cardiaque, ils sont rapportés secondairement à une ornithose avec franche positivité des sérologies spécifiques pour les Chlamydia (1/64, puis 1/1 024, puis 1/256). Tous les troubles régresseront sous Vibramycine I.V.

L'évolution biologique de la C.I.V.D. est la suivante :

|       | Plaquettes | Prothrombine | Fibrinogène | P.D.F. |
|-------|------------|--------------|-------------|--------|
| 22/12 | 17 000     | 40 %         | 1,75        | 80     |
| 23/12 | 30 000     | 48 %         | 1,80        | 160    |
| 25/12 | 20 000     | 100 %        | 2,05        | 80     |
| 27/12 | 42 000     | 80 %         | 2,80        | 40     |
| 29/12 | 82 000     | 83 %         | 3           | 56     |

Résumé : chez une jeune femme de 27 ans, enceinte, tableau d'ornithose ayant favorisé un avortement. Evolution initiale vers un contexte clinique et biologique de C.I.V.D. avec tubulopathie aiguë. Effet favorable du traitement anti-coagulant et de l'épuration extra-rénale. La coagulopathie peut très bien être liée à l'infection par les Chlamydia, mais le rôle favorisant du post-abortion n'est sans doute pas négligeable.

L'ornithose se traduit habituellement (83) par une pneumopathie fébrile pseudo-grippale dont la discrétion clinique contraste avec l'intensité des manifestations radiologiques, faites d'opacités hilifuges nodulaires, d'adénopathies hilaires et de troubles de ventilation. L'évolution est le plus souvent favorable.

Plus rarement, le tableau est celui d'une bronchite aiguë, d'une pleurésie sérofibrineuse que les sérologies spécifiques rapportent secondairement à l'étiologie. (222).

Peu fréquentes sont les manifestations extra-respiratoires. Parmi elles, les atteintes neurologiques de type encéphalitique ou myélictique apparaissant au cours de la pneumopathie sont graves (132, 140). Les réactions méningées lymphocytaires autonomes seraient plus fréquentes chez l'enfant, chez qui BRETON (51 bis) retient la possibilité d'atteinte rénale, cardio-vasculaire ou d'hémolyse vraisemblablement auto-immune.

Les manifestations hémorragiques, les troubles de l'hémostase par contre, ne sont jamais rapportés. Cependant JARDON-JEGHERS et REZNICK (132) à l'occasion d'une étude anatomo-clinique d'un syndrome encéphalitique, ont signalé en 1975 la présence d'un ensemble fait de congestion vasculaire méningo-encéphalique intense avec pétéchies disséminées, foyer de nécrose et de démyélinisation périvasculaire. Dans les vaisseaux, des lésions endothéliales ainsi que des thromboses pariétales étaient bien visibles. Ces faits déjà rapportés par FREEMAN en 1933 et DUCKETT et collaborateurs en 1963, sont très évocateurs d'une coagulopathie intravasculaire, mais en l'absence de constatations similaires dans d'autres viscères et de preuves biologiques, le doute reste permis.

### 3 - MALADIES DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES

Observation N° 7 - Professeur MONNET -

L'enfant N.C. est hospitalisé le 4/12, à la 2ème heures de vie, à l'unité de soins intensifs néonataux. Il s'agit d'un prématuré, né à la 38ème semaine de grossesse, P.N. = 2 440 g. L'accouchement, difficile en raison d'une souffrance foetale inexpliquée, a nécessité une extraction instrumentale.

A la naissance, l'état de l'enfant est critique, justifiant une réanimation prolongée en salle de travail, mais la récupération est finalement bonne.

Cliniquement, on constate quelques éléments purpuriques siégeant sur le visage, interprétés comme étant de nature traumatique. Il existe une hépato-splénomégalie énorme, l'état neurologique est bon, il n'y a pas de malformation apparente, pas d'ictère. Les examens biologiques sont satisfaisants et les premières 24 heures de vie se déroulent sans incident.

Le 5/12, apparaît brutalement un état de choc accompagné de détresse respiratoire, de pâleur et d'anémie aiguë sans hémorragie extériorisée. Le bilan de coagulation montre la présence d'une C.I.V.D. sévère comportant : plaquettes = 36 000 ; prothrombine = 39 % ; fibrinogène = 1,20 g/l ; temps de thrombine = 30" (témoin 18").

Outre les manoeuvres de réanimation, un traitement par Héparine (7 mg/kg/j) et une première exsanguinotransfusion sont réalisés. L'évolution est immédiatement favorable et semble se maintenir les jours suivants.

Le 8/12, survient une nouvelle aggravation avec détresse cardio-respiratoire nécessitant une réanimation ventilatoire. Le tableau biologique de la C.I.V.D. s'est accentué nécessitant une seconde puis une troisième exsanguinotransfusion. Le 10/12, la ventilation assistée est arrêtée et l'état de l'enfant va s'améliorer régulièrement.

Secondairement, la cause de cette C.I.V.D. néonatale est rapportée à une maladie des inclusions cytomégaliques :

- sur la présence de cellules à inclusions dans les urines ;
- et l'évolution du taux d'anticorps spécifiques en immunofluorescence (1/64, 1/512, 1/64).

Les examens paracliniques sont normaux en particulier le fond d'oeil, les radiographies du crâne ne montrent pas de calcification intracranienne, l'E.E.G. est sub-normal. Il semble que les seules manifestations de la maladie aient été représentées par une atteinte hépatosplénique sans ictère et une C.I.V.D. particulièrement grave.

L'évolution des troubles de coagulation a été la suivante

|       | Plaquettes | Prothrombine | Fibrinogène | Temps de thrombine (témoin 18") |
|-------|------------|--------------|-------------|---------------------------------|
| 5/12  | 36 000     | 39 %         | 1,20        | 30"                             |
| 6/12  | 90 000     | 41 %         | 2           | 20"                             |
| 8/12  | 30 000     | 70 %         | 3           | 23"                             |
| 11/12 | 81 000     | 55 %         | 0           | 50"                             |
| 13/12 | 160 000    | 76 %         | 2           | 30"                             |

L'héparinothérapie est interrompue au 9ème jour, l'enfant quitte le service au 25ème jour.

Revu à l'âge de 18 mois, il présente un excellent développement staturo-pondéral, par contre existent quelques difficultés à la coordination motrice et des troubles de l'humeur. Il n'y a pas de perturbation hépatique.

Résumé : nouveau-né présentant une infection par un cytomégalovirus accompagnée de C.I.V.D. ayant déterminé des manifestations de détresses vitales. L'héparinothérapie et les exsanguinotransfusions itératives entraînent la correction des troubles. Guérison.

Affection virale fréquente et bénigne de l'adulte, la maladie des inclusions cytomégaliques comporte une sévérité particulière chez le nouveau-né où elle est l'expression d'une foetopathie acquise in utéro par contamination transplacentaire.

A côté des formes monosymptomatiques où le pronostic d'avenir est lié aux séquelles hépatiques ou neurologiques, la forme habituelle revêt les caractères d'une septicémie néonatale : purpura généralisé, ictère, hépato-splénomégalie avec perturbations des fonctions hépatiques, anémie, hypotonie, convulsions et parfois calcifications intra-craniennes. L'évolution est souvent mortelle dans un tableau hémorragique, après un état de mal convulsif prolongé.

Les troubles de l'hémostase sont généralement la conséquence de l'atteinte hépatique ou d'une thrombopénie. Cependant HATHAWAY (122) et DESBUQUOIS (175 bis) ont retrouvé une C.I.V.D. expliquant des tableaux hémorragiques sévères. L'exsanguinotransfusion est l'arme thérapeutique majeure de ces formes généralisées, puisqu'elle assure en même temps la prévention de l'ictère nucléaire, l'épuration des hématies parasitées par le virus et la correction des troubles de l'hémostase.

#### 4 - MALADIES VIRALES DIVERSES

A - Les troubles de l'hémostase patents ou latents, rencontrés dans les hépatites virales bénignes sont la conséquence d'un déficit de synthèse des facteurs de coagulation (fibrinogène, complexe prothrombinique). La C.I.V.D. par contre est régulièrement observée au cours de l'insuffisance hépatique aiguë grave où elle apparaît comme un élément important du pronostic (D. ROBERT, 216). Cependant, ces formes sévères n'ont plus aucune spécificité étiologique et l'on sait d'autre part que la détermination de l'étiologie virale est des plus aléatoires (215).

S'il est certain que l'action directe de la particule virale sur les structures hépatiques peut déterminer une coagulation intra-vasculaire localisée, à l'intérieur du foie, facteur de cytolysé (TS'AO cité par ROBERT, 216), il n'en est pas moins vrai que la C.I.V.D. observée au cours du coma hépatique relève d'un ensemble lésionnel commun aux atteintes virales (104), bactériennes et rickettsiennes (44), métaboliques (90) ou toxiques (216).

B - DODSWORTH et BURNS (81) ont rapporté un cas de mononucléose infectieuse compliquée de C.I.V.D. Aux dires des auteurs mêmes, ce fait est tout à fait exceptionnel.

C - Les infections à Arbovirus, la Dengue et la fièvre à Phlébotomes mises à part, comportent fréquemment des manifestations thrombo-hémorragiques. Celles-ci sont prédominantes ou exclusives dans le tableau des Fièvres Hémorragiques, rencontrées parfois en Asie (fièvre hémorragique de Thaïlande, de Corée, des Philippines, maladie de la forêt de Kyasanur) ou en Amérique du Sud (fièvre hémorragique d'Argentine, de Bolivie). Mc KAY et MARGARETTEN (165), puis DENNIS et CONRAD (75) rattachent ces manifestations à une C.I.V.D. particulièrement marquée et insistent sur la gravité de ces maladies où la mortalité peut atteindre 30 à 50 % chez l'enfant et l'adulte.

Les hémorragies de la fièvre jaune, par contre, relèvent rarement d'une C.I.V.D. (DENNIS cité par ABILDGAARD, 1). Elles sont surtout le fait d'une atteinte hépatique sévère.

### III - C.I.V.D. DANS LES RICKETTSIOSIS

=====

L'affinité des Rickettsies pour le S.R.E. et plus particulièrement les endothéliums vasculaires est bien connue. C'est par ce mécanisme que sont expliquées la diffusion des lésions anatomiques et la fréquence des complications vasculaires habituelles dans ces maladies, ainsi que la participation éventuelle de ces micro-organismes à des affections apparemment sans rapport comme la thrombo-angéite oblitérante de BUEGER.

Le tableau revêt généralement une allure septicémique (203) avec mouvement fébrile brutal, douleurs variées, prostration, suivis quelques jours après par une éruption d'allure, d'intensité et de siège différents selon le germe en cause. Les hémorragies cutanéo-muqueuses ne sont pas rares. Le diagnostic est assuré par les recherches sérologiques spécifiques (agglutination de Weil-Felix, micro-agglutination de Giroud, immunofluorescence).

L'évolution est en règle bénigne. Des formes sévères, parfois malignes, sont possibles en relation avec l'intensité des phénomènes nécrotiques cutanés (44), une atteinte cardiaque (99), une hépatite ou une néphrite de type glomérulaire ou tubulaire (34).

Ce tropisme endothélial des Rickettsies est confirmé par la constatation des lésions vasculaires spécifiques représentées par le nodule de PROWAZECK-POPOFF : endothélite thrombosante avec dégénérescence fibrinoïde des cellules endothéliales et infiltration inflammatoire péri-adventicielle. L'existence de ces lésions laisse supposer leur participation dans un processus de coagulation accéléré intra-capillaire. Ce fait était soupçonné depuis longtemps pour les formes malignes de fièvres typho-exanthématiques, qui peuvent comporter une angiodermite nécrotique extensive, véritable purpura fulminans rickettsien (BAZEX cité par FOURRIER, 96 et BOISSIERE, 44). Cet aspect a été observé dans le typhus historique (*R. prowazeki*), le typhus murin (*R. mooseri*), la fièvre Q (*R. burneti*), enfin les fièvres boutonneuses (*R. conori*).

En outre, ATKIN et collaborateurs (13) en 1965 et RUBIO et collaborateurs (223) en 1968, signalent l'importance des altérations de la coagulation dans la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses (*R. rickettsi*). Depuis, des cas de C.I.V.D. rickettsienne ont été rapportés par OGNIBENE et collaborateurs (189) au cours du Scrub typhus (*R. tsutsugamushi*), WANAWANANT et collaborateurs (276) dans la fièvre pourprée. J. BERNHEIM et collaborateurs (134) ont pu étudier 3 cas mortels de fièvre typho-exanthématique comportant l'association hépatite, insuffisance rénale et C.I.V.D.

#### IV - C.I.V.D. ET MALADIES PARASITAIRES

-----

##### 1 - L'ACCES PERNICIEUX PALUSTRE

###### Observation N° 8

- Professeur BERTOYE -

Monsieur K.J., 38 ans, est hospitalisé le 19/2 pour une fièvre pseudo-typhique à 40° et des troubles digestifs anciens de 4 jours. L'interrogatoire apprend que ce sujet est rentré, 10 jours avant le début des troubles, d'un bref voyage au Cameroun. Il n'a pas suivi de chimio-prophylaxie antipaludéenne.

La goutte épaisse demandée immédiatement montre la présence en grande quantité de *Plasmodium falciparum*.

A l'entrée, le malade est pâle, fébrile et prostré, présente des mouvements carphologiques. Il existe surtout un syndrome cérébelleux franc avec hypotonie, ataxie des mouvements et de la marche, tremblement, dysarthrie.

- La P.L. met en évidence une discrète réaction méningée biologique (14 éléments/mm<sup>3</sup>).

- il existe une hépato-splénomégalie modérée, il n'y a pas de collapsus, pas de syndrome hémorragique clinique.

La numération formule confirme l'anémie accompagnée de neutropénie. Les bilans de coagulation successifs montrent l'apparition et l'évolution d'une coagulopathie de consommation.

Le traitement comporte : Nivaquine : 6 comprimés par jour pendant 5 jours puis Primaquine : 3 comprimés par jour pendant 15 jours ; Hydrocortisone : 300 mg pendant 3 jours ; Héparine : 2 mg/kg/j pendant 9 jours. Sous traitement, l'évolution des troubles de l'hémostase est la suivante :

|      | Plaquettes | Prothrombine | Fibrinogène | P.D.F. |
|------|------------|--------------|-------------|--------|
| 22/2 | 45 000     | 88 %         | 5,60        | 40     |
| 24/2 | 29 000     | 80 %         | 1,90        | 140    |
| 26/2 | 136 000    | 76 %         | 2,2         | 10     |

L'évolution clinique se fait vers la défervescence en 48 h., le pourcentage d'hématies parasitées devient rapidement nul. Le sérodiagnostic par immunofluorescence se positive secondairement (1/40).

La guérison partielle des troubles neurologiques est obtenue en 15 jours. Seuls persistent les troubles de la parole qui, après 1 mois de rééducation orthophonique, n'ont pas régressé.

Résumé : chez un homme de 38 ans, tableau biologique de C.I.V.D. au cours d'un accès pernicieux à type de neuropaludisme dû au *Plasmodium falciparum*.

Il est classique de rapprocher du syndrome malin des maladies infectieuses certains modes d'expression du paludisme grave. Tel est le cas de l'accès pernicieux palustre que l'on observe dans des conditions particulières :

- paludisme de primo-invasion, il se rencontre surtout chez le sujet neuf, enfant ou adulte ne suivant pas de chimio-prophylaxie individuelle.

- la parasitémie érythrocytaire doit être massive, expliquant le rôle exclusif du *Plasmodium falciparum* dont le potentiel de multiplication est important.

Le tableau clinique (32, 115) est celui d'une encéphalopathie aiguë (Neuropaludisme) où dominent les troubles de conscience, l'agitation motrice et les convulsions, le dérèglement thermique (hyperthermie ou algidité). Il s'y associe des désordres circulatoires : choc, défaillance cardio-vasculaire, troubles vaso-moteurs, hémorragie digestive, insuffisance rénale (266) et une deshydratation marquée surtout chez l'enfant. La mortalité reste élevée (30 à 50 %) malgré le traitement. Tout retard apporté au diagnostic ou à la thérapeutique est un élément fâcheux du pronostic.

Les mécanismes pathogéniques de ces accidents restent très discutés. Les lésions cellulaires semblent sous la dépendance d'une anoxie massive qui, pour MAEGRAITH (cité par GUIGNARD, 115), traduirait le pouvoir histotoxique direct du plasmodium, susceptible de sécréter une "toxine" responsable des désordres métaboliques. De nombreux auteurs défendent une théorie circulatoire dans laquelle l'anoxie serait provoquée tout à la fois par l'anémie, l'envasement des capillaires cérébraux par les hématies parasitées, et une coagulation intra-vasculaire.

L'existence d'une C.I.V.D. dans l'accès pernicieux a été reconnue par DENNIS et collaborateurs (74), puis DEVAKUL (cité par VACHON, 266), enfin JAROONVESAMA (133). Ces constatations viennent appuyer les anciennes études anatomiques du neuropaludisme (115) qui soulignent l'importance de la congestion hémorragique pluriviscérale, des lésions du S.R.E. et des altérations endothéliales nettes au niveau de l'encéphale.

L'explication de ce mécanisme n'est pas univoque. Les premiers auteurs pensaient que l'exacerbation de la coagulation dans la micro-circulation était liée à la libération des phospholipides érythrocytaires par l'hémolyse et aux lésions capillaires. Ceci était en désaccord avec les constatations hématologiques faites dans l'accès pernicieux où, à l'inverse de la bilieuse hémoglobinurique, la composante hémolytique est modérée (182).

REENWOOD a fourni une interprétation différente des faits (283). Il suggère qu'il existe un antigène plasmodial soluble, libéré alors que la parasitémie est intense, et capable de former avec des IgM un immun complexe fixant le complément, responsable des lésions endothéliales. A l'appui de son hypothèse, REENWOOD signale une quasi constante diminution des fractions complémentaires C3, C4, Clq, au cours de l'accès.

2 - PARMI LES AFFECTIONS PARASITAIRES COURANTES, en dehors du paludisme, la C.I.V.D. a été décrite au cours de l'ascaridiose, de la toxoplasmose acquise (77), des septicémies à Candida albicans (192) et d'endocardite aspergillaire (84). Ces derniers cas sont à rapprocher des constatations expérimentales faites par THIERS et collaborateurs (255) qui purent obtenir une réaction de SANARELLI-SHWARTZMAN avec une culture de Candida.

## CHAPITRE V

### ESSAI DE SYNTHÈSE



Qu'il puisse apparaitre une C.I.V.D. dans l'évolution de certaines maladies infectieuses est un fait prouvé, nous l'avons vu. Que cette C.I.V.D. soit un facteur constant d'aggravation de la maladie, cela est tout à fait probable. Sans revenir sur les mécanismes généraux des coagulopathies de consommation, nous allons maintenant envisager le problème de la genèse de ces accidents.

## I - ORIGINE DE LA C.I.V.D. DANS L'INFECTION GRAVE

=====

### 1 - FACTEURS DECLENCANTS

Ils sont représentés par la libération de thromboplastines sous l'action du micro-organisme ou de certains de ces constituants.

#### A - Lésions endothéliales

Elles semblent constantes. Les techniques de microscopie classique (126, 163) ou électronique (171) en ont précisé l'importance : gonflement cytoplasmique, vacuolisation puis dégénérescence nucléaire, disjonction inter-cellulaire, apparition de dépôts de fibrine sur la basale, enfin desquamation des cellules dans la lumière des vaisseaux (103).

#### a) Rôle des toxines microbiennes

Il a été précisé par l'étude expérimentale du choc toxinique dû aux germes gram négatif. Les endotoxines que l'on assimile à un complexe protéo-lipopolysaccharidique de la paroi, plutôt qu'à une substance intra-cellulaire (152), ont un pouvoir toxique lié à la présence de fractions O-acétylées sur la chaîne polysaccharidique. Ce rôle a été également accordé à des antigènes capsulaires de certains germes gram positif (224).

Pendant longtemps on a pensé que la toxine avait une action cytolysante directe par disparition du film protecteur de fibrine (78) et perturbation de l'anabolisme protéique cellulaire (93). En fait l'action toxinique passe obligatoirement par la formation d'un complexe fixant le complément : toxine-anticorps antitoxine. Cet ensemble antigène-anticorps-complément a été mis en évidence par des techniques immunologiques sur la basale de l'endothélium (224). Deux faits viennent à l'appui de cette théorie :

- de nombreux auteurs ont signalé au cours de ces réactions une diminution du taux des fractions complémentaires C3 et C4 (RYTEL et collaborateurs, 224), C3, C4 et C3 pro-activateur (ROBIN et collaborateurs, 217). Dans ce dernier cas, il apparait que la toxine peut activer le complément par les deux voies immune et alterne.

- FONG et GOOD (91), utilisant simultanément l'endotoxine et un agent anticomplémentaire tiré du venin de cobra, ont pu prévenir l'apparition d'une réaction de SHWARTZMAN.

Ces constatations n'ont pas qu'un seul intérêt spéculatif mais expliquent l'altération endothéliale. On sait en effet qu'à chaque phase d'activation des fractions du complément, correspond la libération de peptides qui interviennent dans l'augmentation de perméabilité capillaire, l'afflux de polynucléaires (chimiotactisme). Il y a tout lieu de penser que l'immun complexe détermine une dégranulation des polynucléaires correspondant à la libération d'enzymes lysosomiaux qui détruiraient localement les cellules du revêtement (103, 209, 257).

REENWOOD (283) explique par un mécanisme similaire le déclenchement de la C.I.V.D. de l'accès pernicieux palustre.

b) Le rôle des particules virales et rickettsiennes est moins bien connu. Cependant Mc KAY (165), à propos de constatations cliniques, puis LASCH et collaborateurs (98) utilisant le virus de la pseudo- peste aviaire, ont montré que les virus étaient susceptibles de multiplier dans les cellules endothéliales et d'y manifester un effet cytopathogène visible en microscopie électronique.

L'affinité des Rickettsies pour les parois vasculaires est constante. Elle se traduit par l'apparition d'une réaction spécifique (nodule de Prowazek-Popoff).

La destruction endothéliale conduit au déclenchement des réactions de coagulations par 3 mécanismes :

- l'adhésion plaquettaire devient possible (48, 163), elle est rapidement suivie par la formation de microthrombi (d'autant que d'autres facteurs facilitateurs vont intervenir, ne serait-ce que la forte concentration locale en A.T.P. libérée par la nécrose tissulaire).

- l'activation du facteur XII à l'origine de la thromboplastinofornation intrinsèque.

- enfin, la libération de facteurs tissulaires ouvrant la voie extrinsèque de la coagulation.

### B - Les modifications plaquettaires

La coagulation pathologique peut dépendre d'une hyperaggrégation plaquettaire liée à l'action spécifique de l'agent infectieux.

HOROWITZ et collaborateurs (127) ont montré que sous l'action des toxines, les plaquettes gonflent et se dégranulent, libérant l'A.D.P., une activité facteur 3 ainsi que les peptides vaso-actifs. Ce phénomène est suivi par une agglutination massive des cellules. Il s'agit également d'un mécanisme immunologique qui suppose la présence d'anticorps anti-toxine et de complément (SPIELVOGEL, cité par MARCEL, 170). Des modifications similaires ont été observées par SALMON et collaborateurs (227) ainsi que FEDDER et collaborateurs (89) dans la C.I.V.D. qui suit le choc anaphylactique.

Par contre, l'aggrégation plaquettaire provoquée par les virus n'est pas de nature immunologique mais dépendrait de l'action directe, agglutinante, d'un enzyme viral : la neuraminidase, comme l'a montré COHEN (98) utilisant le myxovirus de la maladie de NEWCASTLE. Cette action thrombopénisante doit bien être séparée de la formation d'anticorps anti-thrombocytes responsable des thrombopénies post-infectieuses (rougeole, rubéole, oreillons...).

Enfin, il ne faut pas perdre de vue l'effet agrégant de l'Adrénaline dont la sécrétion est accrue par l'hypersympathycotonie qui existe dès les premiers instants de l'état de choc accompagnant les troubles de l'hémostase.

C - Pour certains auteurs, l'activation primitive du facteur XII serait le mécanisme thrombogène le plus important de l'action microbienne (109, 185, 248). Une fois activé, le facteur XII agirait de 2 façons :

- d'une part en induisant une C.I.V.D.

- d'autre part, il serait responsable de l'hypotension et de la chute du débit cardiaque liées à la libération de Kinines plasmatiques qui sont les plus puissants vaso-dilatateurs connus (152, 179). En effet, le facteur favoriserait l'activation de Kallicréinogène en Kallicréïne. Celle-ci agirait sur les différents kininogènes pour les transformer en bradykinine, laquelle est responsable des perturbations hémodynamiques et d'une augmentation de la perméabilité capillaire. Au cours du choc infectieux chez l'homme, ces substances vaso-motrices ont pu être dosées. Le taux sanguin de la bradykinine est élevé alors que celui de ses précurseurs est effondré.

La C.I.V.D., intervenant à divers niveaux dans la libération de substances vaso-actives (Histamine, Sérotonine, Adrénaline, Kinine), peut déterminer un choc vasoplégique.

D - La libération de thromboplastines tissulaires ne relève pas toujours de la seule lésion endothéliale. Elle peut devenir la cause première de la C.I.V.D. lors d'hémolyses infectieuses où la libération de phospholipides érythrocytaires est considérable, ou de nécrose tissulaire d'origine virale ou ischémique.

E - A côté de ces phénomènes primordiaux, il existe des mécanismes accessoires bien précisés par l'étude de l'action des endotoxines :

- diminution de la fibrinolyse systémique (170).
- accroissement de la synthèse hépatique du fibrinogène. Cette hyperfibrinémie contribue à la phase primitive d'hypercoagulabilité de la C.I.V.D.

## 2 - FACTEURS AGGRAVANTS

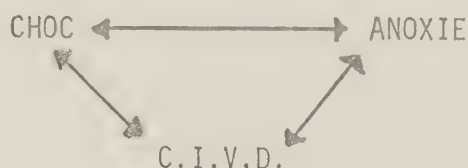
### A - Perturbations hémodynamiques du choc infectieux.

Nous avons insisté à plusieurs reprises sur le rôle constamment aggravant sur les troubles d'hémostase, des perturbations vasomotrices concomitantes d'un état de choc, qu'il soit primitif ou secondaire. Cette aggravation s'explique par 2 mécanismes.

- Le choc infectieux, quelle que soit son origine : syndrome d'irritation sympathique de REILLY, action vasculaire directe de la toxine (128) ou conflit antigène-anticorps (86, 89, 22), comporte toujours à sa phase initiale une production accrue de catécholamines sécrétées par les terminaisons orthosympathiques et la médullosurrénale. Les catécholamines, et plus particulièrement l'Adrénaline, interviennent d'une part en majorant l'agrégation plaquettaire, mais surtout comme un puissant agent nécrosant au niveau des terminaisons vasculaires sensibilisées par l'imprégnation toxique (179, 194).

- Secondairement, alors que l'atonie et les troubles de perméabilité capillaire sont à leur maximum, les nécroses endothéliales et parenchymateuses anoxiques sont massives. Ces lésions, associées à la margination des éléments figurés (Effet Sludge) et à l'hyperviscosité provoquée par l'hémoconcentration et l'acidose métabolique, expliquent l'entretien du désordre hémobiologique.

Au total, si la C.I.V.D. intervient à plusieurs niveaux dans la création d'un choc vasoplégique par la libération de substances vasomotrices, elle est elle-même largement tributaire des perturbations hémodynamiques qui en dépendent. Un effet de majoration réciproque des deux phénomènes ne tarde pas à s'installer par le biais de l'anoxie tissulaire (179).



La pérénisation de ces mécanismes rend rapidement illusoire toute thérapeutique.

#### B - Le dysfonctionnement du système réticulo-endothélial

Pour certains (RODRIGUEZ-ERDMANN, 220), le système réticulo-endothélial, dont le rôle a été précisé par l'étude des réactions d'hyper-sensibilité non spécifique, serait en définitive responsable du mode d'expression de la C.I.V.D., puisque sa fonction de détoxication permet d'atténuer les conséquences du trouble biologique.

Les agents infectieux ont sur ce fonctionnement une action dépressive :

- soit par immobilisation et lyse des cellules phagocytaires (injection préparante de la réaction de SANARELLI-SHWARTZMAN) (THOMAS, 258).
- soit en diminuant les capacités d'épuration des P.D.F. par le foie (LEE, cité par MARCEL, 170).

D'autres facteurs, liés au terrain peuvent réaliser ce blocage :

- la gravidité expliquant la sévérité des formes hémorragiques des septicémies post-partum et du post-abortum. (15, 113).
- l'imprégnation cortisonique prolongée responsable des formes malignes de varicelle chez les sujets soumis à une corticothérapie.
- enfin, l'état d'affaiblissement des défenses d'un organisme dénutri qui vient de faire les frais d'une maladie sévère.

Dans le syndrome malin, l'inhibition du système réticulo-endothélial relève de plusieurs de ces mécanismes. L'agent infectieux ou un produit de son métabolisme, en sont principalement responsables. Leur action est cependant facilitée par le terrain sur lequel ils agissent, en particulier l'état d'hypercortisolisme obligatoire à la phase initiale de toute agression (réaction d'alarme du syndrome général d'adaptation).

## II - EN DEFINITIVE

=====

La réalité de la coagulation intra-vasculaire dans la malignité infectieuse est prouvée par les constatations cliniques et biologiques, ainsi que les données histopathologiques. Ces syndromes, expliqués par une étiopathogénie commune, apparaissent comme un mécanisme intermédiaire obligatoire mais non suffisant dans l'éclosion des formes malignes. Ils comportent enfin, une thérapeutique spécifique, souvent efficace, fait particulièrement intéressant dans un domaine dont le traitement est toujours délicat.

## CHAPITRE VI

### PRINCIPES THERAPEUTIQUES



Le traitement des coagulopathies de consommation et celui des évolutions infectieuses malignes sont des chapitres complexes qui ont fait et font encore l'objet de remaniements incessants.

Le plus souvent, c'est dans le contexte d'urgence entourant ces accidents que le thérapeute devra faire face simultanément à trois situations qui ont le même ordre de priorité. :

- limiter la pullulation microbienne ;
- corriger les perturbations de l'hémostase ;
- supprimer la conséquence des troubles hémodynamiques.

Dans le cadre de ce travail, nous ne pouvons qu'ébaucher les principaux aspects de ce 3ème volet qui relèvent des principes généraux de la réanimation.

## I - TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX

=====

On a pu dire que le traitement de la C.I.V.D. était celui de sa cause, c'est bien insister sur la primauté du traitement anti-infectieux et l'importance de la rapidité de sa mise en oeuvre.

Le traitement spécifique de chacune des infections pouvant donner lieu à de tels accidents est bien connu. Aussi, nous nous limiterons à certains aspects concernant plus particulièrement les affections bactériennes, notamment septicémiques.

Dans ces affections, l'antibiothérapie doit être tôt instituée et adaptée. Devant une forme précocément maligne, il sera toutefois nécessaire d'essayer d'isoler le germe par différents prélèvements bactériologiques dont les hémocultures, indispensables. Il est toujours possible, même devant un tableau très grave, de rapprocher dans le temps ces examens de façon à ne pas différer la thérapeutique. L'antibiothérapie initiale, donnée souvent à l'aveugle, comporte généralement une association de 2 produits réputés bactéricides sur le germe présumé. Avec l'isolement du germe sera demandée l'étude de sa sensibilité aux antibiotiques et à leurs associations. Le traitement initial sera alors changé en fonction de ces données, mais uniquement s'il n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Dans les formes malignes d'apparition secondaire, le problème est simplifié par la connaissance antérieure du germe. A ce stade, le problème infectieux passe souvent au second plan.

L'absence de traitement spécifique des affections virales est la règle. En pratique, l'importance des moyens de réanimation mis en oeuvre et les possibilités d'accidents de surinfection peuvent faire discuter l'indication d'antibiotiques. Il faut dans ce cas se souvenir que l'antibiothérapie de couverture n'est qu'un pis aller peu souhaitable et que le produit utilisé doit être choisi parmi les moins toxiques.

Enfin, il y aura toujours intérêt à associer à ce traitement celui de la porte d'entrée, lorsqu'un foyer infectieux initial existe et qu'il semble entretenir l'infection.

## II - CORRECTION DES TROUBLES DE L'HEMOSTASE

=====

Nous envisagerons successivement :

- l'héparinothérapie ;
- les thérapeutiques adjuvantes.

### 1 - L'HEPARINOTHERAPIE

LITTLE en 1959 (161) rapportait la première tentative courageuse d'utilisation d'Héparine dans le traitement du purpura fulminans. Après lui, cette thérapeutique se généralisa et à la suite des travaux expérimentaux de Mc KAY (164), des rapports cliniques de VERSTRAETE (270), ALLEN (6), HARDAWAY (118), CORRIGAN (64), on crut posséder avec l'Héparine un agent logique et efficace. Depuis quelques années, l'enthousiasme premier a été tempéré par la publication d'importantes séries dans lesquelles le bénéfice du produit est douteux (66, 108, 240).

A - Les principes de son utilisation sont fondés sur ses puissantes fonctions anticoagulantes : antithromboplastinique, mais surtout antithrombinique immédiate. Attendre d'un anticoagulant qu'il traite une hémorragie semble paradoxal. En fait, il existe à la période initiale d'une C.I.V.D. une phase d'hypercoagulabilité correspondant à l'activation des facteurs de coagulation. A ce stade l'Héparine s'oppose à la formation de microthrombi ou à leur dissémination. La modération précoce du processus thrombogène permet la limitation de l'ischémie et de la nécrose tissulaire. Comme cela a bien été prouvé au niveau du rein où la fréquence de la

nécrose corticale tend à diminuer avec la rapidité du traitement (BERUARD et collaborateurs, 39 ; KANFER et RICHET, 141).

B - Si tous les auteurs récusent l'utilisation d'Héparine calcique sous-cutanée au profit de l'Héparine intra-veineuse, l'accord n'est pas fait sur les posologies et les modalités du traitement. VERSTRAETE (170, 171), RABY (199) sont partisans de fortes doses, comparables à celles utilisées chez l'adulte dans le traitement d'une phlébite (5 mg/kg/j), administrées sur tout le nycthémère. Pour HATHAWAY (123) celle posologie pourrait être augmentée chez le nourrisson ( 6 - 9 mg/kg/j) chez qui il préfère l'apport fragmenté en 6 injections.

BÉRNSTOCK et HIRSON (cités par MONNET, 191) ont proposé de tenir compte dans le calcul de la première dose, du chiffre des plaquettes, selon la formule :

$$\text{Nombre d'unité d'Héparine à injecter} = \frac{\text{Plaquettes}}{50}$$

D'autres auteurs, considérant le rôle essentiellement préventif que l'on désire, préconisent des doses modérées (2 - 4 mg/kg/j), répétées toutes les 4 heures (ABILDGAARD, 1) ou administrées en perfusion continue par une pompe à débit constant (HUAULT et collaborateurs, 90, 226).

Les deux attitudes sont également critiquables. Le risque de rebond de l'hypercoagulabilité entre deux injections d'un traitement séquentiel ne paraît pas négligeable et l'administration sur 24 heures peut facilement induire un surdosage. Il semble toutefois, qu'avec une dose globale faible, cette éventualité soit rare et que ce second protocole soit préférable, en cherchant à maintenir le temps de HOWELL au double de la valeur témoin ou le temps de coagulation globale entre 20 et 30'.

C - Bien que pour certains, l'activité du produit dans les C.I.V.D. infectieuses soit remarquable (MANIOS et collaborateurs, 168, 169 ; HUNTER, 129), le bénéfice du traitement n'apparaît plus aussi net après les observations faites par CORRIGAN et collaborateurs (65, 66), GOLDENFARB et collaborateurs (108), SHERMAN et collaborateurs (240), chez des sujets présentant une septicémie à germes gram négatif ou un purpura fulminans. Ces auteurs signalent un pourcentage de mortalité voisin selon qu'il y ait eu ou non traitement anticoagulant. LEROY et collaborateurs (157) en 1974, colligeant 64 cas de purpura fulminans observés.

chez l'enfant, rapportent 62,4 % de survivants parmi les 48 sujets traités et 68,7 % parmi les 16 sujets non traités.

Ces faits sont troublants, mais il semble que l'on doive garder à l'esprit la réelle activité de l'Héparine, à la seule condition que sa mise en oeuvre soit précoce. JOSSO (139), LARCAN et STREIFF (248) proposent dans un contexte clinique évocateur, de faire la première injection sur des données biologiques même partielles (thrombopénie, hypoprothrombinémie). Pour HUAULT et collaborateurs (226) et SAINT-MARTIN (225), dans le cadre des méningococcémies fulminantes, cette première administration doit être réalisée dès l'entrée du malade au même titre que les autres mesures de réanimation. Il est donc pour cela indispensable que le patient soit vu rapidement. Au stade de lésions anatomiques constituées, l'Héparine perd de son intérêt.

En définitive, le meilleur critère d'efficacité est représenté par l'arrêt des hémorragies muqueuses et de l'extension du purpura. La correction des troubles biologiques est toujours lente, justifiant la prolongation du traitement au moins une semaine (225).

## 2 - THERAPEUTIQUES ADJUVANTES

A - La compensation du déficit en facteur de coagulation consommé est indiquée par nombre d'auteurs (1, 65, 123, 148, 162, 270), et très discutée par d'autres (30, 90) qui accusent ces thérapeutiques d'entretenir ou de réamorcer le processus. Il s'agit en fait d'une excellente méthode, dont les bénéfices sont certains à condition qu'elle soit réalisée sous couvert d'une perfusion d'Héparine.

Parmi les produits utilisables, il semble que l'on doive accorder la préférence au fibrinogène (2 - 3 g. chez l'enfant, 5 g. chez l'adulte) que VERSTRAETE n'hésite pas à donner d'emblée après le premier apport d'Héparine (271), et surtout aux fractions sanguines totales. Le sang frais total en flacon siliconé, ou le plasma frais congelé (20 ml/kg) comportent de nombreux avantages (65, 123, 191) :

- apport de facteurs de coagulation neufs (I, V, VII, VIII) y compris les plaquettes.
- correction de l'anémie et restauration de la masse sanguine.

Ces avantages du sang total sont exploités au maximum avec l'exsanguinotransfusion.

Les concentrés plaquettaires (1, 30) sont également indiqués mais la difficulté d'approvisionnement n'en font qu'une thérapeutique supplétive différée.

B - Parmi les solutés macromoléculaires utilisés pour le remplissage vasculaire initial, certains sont connus pour leur activité propre sur les troubles d'hémostase. C'est notamment le cas des Dextrans de faible poids moléculaire. Ce colloïde recouvre l'endothélium d'un film protecteur et empêche l'agrégation plaquettaire. Son action sur la C.I.V.D. est donc complémentaire de celle de l'Héparine (ELLMANN, 85). Il a été cependant accusé de pouvoir favoriser une insuffisance rénale aiguë (218) et son utilisation doit être limitée, permettant au début du traitement d'attendre le sang ou le plasma (226). La quantité perfusée ne devra pas excéder 500 ml par jour chez l'adulte et 5 à 10 ml/kg chez l'enfant.

C - La question peut être également posée de l'emploi, associé à l'Héparine, de fibrinolytiques qui sur le plan expérimental du moins, s'avèrent capables de diminuer les conséquences de l'anoxie tissulaire en permettant la reperméabilisation des petits vaisseaux. L'utilisation d'un activateur du plasminogène (thromboclase) a été recommandée par BENTEGAT (30) et LARCAN (148).

D - Par contre, l'utilisation d'inhibiteurs de la fibrinolyse est un moyen jugé illogique et dangereux (30, 270) puisque ces agents s'opposent aux mécanismes physiologiques de lyse des thrombi. Cependant, BERGIN (cité par ABILDGAARD, 1), BAGUET et GUEDON (15) considérant la possibilité d'aggravation des hémorragies lorsque la fibrinolyse secondaire devient excessive, ont proposé des thérapeutiques mixtes où l'injection d'Héparine est suivie par l'administration d'A.E.A.C. En pratique, ce n'est que sur des indications biologiques, donc tardives, très précises que le recours à ces drogues peut être utile. Les anti-enzymes ne sont pas justifiés (9).

### III - TRAITEMENT DES PERTURBATIONS HEMODYNAMIQUES

Le syndrome malin ne comporte pas de traitement spécifique. Toutes les tentatives faites dans ce sens sont restées vaines (275).

A la suite des travaux expérimentaux de REILLY et FOURNIER (211), de TARDIEU et collaborateurs (252), les substances adrénolytiques ont été largement utilisées. Les conclusions cliniques sont restées décevantes. En effet, les ganglioplégiques ou les sympatholytiques n'ont pas donné de résultats bien significatifs (194), quant à la Chlorpromazine et ses dérivés, leur inconstante efficacité (205, 212) et leurs effets indésirables de majoration du collapsus les ont fait peu à peu abandonner (41).

Le traitement actuel repose donc sur l'ensemble des techniques de la réanimation médicale et comporte la correction symptomatique de l'insuffisance circulatoire aiguë à laquelle il faut adjoindre les gestes susceptibles d'assurer la vicariance de l'organe défaillant.

#### 1 - LA CORRECTION VOLEMIQUE

La succession des phénomènes hémodynamiques indique, de toute évidence, le rôle fondamental de l'hypovolémie dans le déclenchement et l'entretien de l'état de choc (277). Au cours de cet état, la volémie efficace, pour assurer une perfusion tissulaire correcte, est généralement supérieure à la volémie théorique. Il est donc nécessaire au plus tôt de restaurer la masse sanguine. Pour cela, il y aura intérêt à trouver rapidement une ou deux voies d'abord veineuses. Parallèlement, il faudra surveiller les effets du traitement par la mesure régulière de la tension artérielle, de la P.V.C. et de la diurèse.

Parmi les produits utilisés, on donne généralement la préférence au sang total, ou aux culots globulaires s'ils sont disponibles, chaque fois que l'hématocrite est inférieur à 30 %. Le plasma sera utilisé si l'hématocrite est élevé. L'action du plasma frais sur la restitution d'une fonction d'hémostase normale a déjà été signalée.

L'albumine humaine a l'avantage de corriger l'hypoalbuminémie habituelle et de restaurer une pression oncotique efficace susceptible de diminuer le risque d'œdème pulmonaire.

Les solutions colloïdales : Dextrans (Rhéomachodex, Dextran 40) ou gélamines fluides (Plasmagel, Haemaccel), outre leurs effets antisludge et hémostatique, assurent une expansion volémique égale ou double du

volume perfusé. Ces produits ne sont pas sans danger (218, 226) et ne constituent qu'une thérapeutique palliative utilisée dans l'attente du sang.

Les solutés hydro-électrolytiques, utilisés secondairement selon les indications de la ionémie, assurent la correction des désordres ioniques. Leurs effets sont transitoires.

La correction de l'acidose métabolique fait recourir aux solutions alcalines bicarbonatées sodiques.

La surveillance stricte de l'état clinique et de la tension artérielle, le maintien d'une P.V.C. égale à 10 cm d'eau, permettent d'éviter des accidents oedémateux pulmonaires ou systémiques, réels avec ces techniques, compte tenu des quantités liquidiennes nécessaires pour assurer la correction du choc.

## 2 - LES MEDICATIONS CARDIO ET VASO-ACTIVES

Il peut se faire que le remplissage soit mal toléré ou qu'il s'avère inefficace. Dans ce cas, on pourra avoir recours aux drogues cardiotoniques ou vasomotrices.

Les digitaliques intra-veineux, indiqués lorsque la P.V.C. est élevée, ont été abandonnés en raison de leur délai d'action prolongée et de leur absence d'effet périphérique. Les substances vaso-pressives (Noradrénaline, Métaraminol) douées de propriétés tonicardiaques certaines, entraînent une vaso-constriction indésirable (152, 277).

Parmi les substances vasodilatatrices, l'Isoprotérénol est l'une des plus utilisées. Contrairement aux alpha-bloquants (Régitine), il double ses effets vasculaires sur les résistances périphériques d'une action myocardique inotrope et chronotrope positives. Il faut en connaître les dangers : aggravation du collapsus si le remplissage vasculaire est insuffisant, tachycardie, voire hyperexcitabilité myocardique. Son maniement est délicat puisqu'il faut l'administrer par voie veineuse, de préférence avec une pompe à perfusion, chez un malade placé sous cardiocope.

La Dopamine, précurseur myocardique de l'épinéphrine, semble beaucoup plus séduisante. Possédant les mêmes propriétés cardiaques et périphériques que l'Isoprotérénol, elle n'en a pas ses inconvénients rythmiques et n'augmente pas la consommation myocardique d'oxygène.

### 3 - LA CORTICOTHERAPIE

L'utilité des corticoïdes dans le traitement du choc infectieux est très controversée.

Mise en évidence par LILLEHEI et Mc LEAN, leur action, essentiellement préventive, les a fait considérer par de nombreux auteurs comme une thérapeutique spécifique des syndromes malins (41, 153, 194, 205, 275).

Des travaux récents (47, 50, 109) ont montré que leur effet favorable serait sous la dépendance d'actions multiples : protection de la membrane lysosomiale vis à vis de la toxine, protection de la membrane capillaire dont ils diminuent la perméabilité, diminution des résistances périphériques (109), amélioration du transport de l'oxygène par augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour ce gaz (47).

Ces effets, observés avec des doses pharmacologiques, n'apparaissent que lorsque administration précède l'induction du choc septique ou la suit immédiatement.

De récentes publications (47, 152, 277) font par contre états de résultats hémodynamiques contradictoires et ne reconnaissent pas la supériorité de la corticothérapie d'après les courbes de survie des malades traités. En outre, en raison de son action dépressive sur le fonctionnement du S.R.E. et du blocage des cellules phagocytaires, de nombreux auteurs proscrivent son emploi chaque fois que la C.I.V.D. vient compliquer l'accident infectieux. Dans ces circonstances, il a bien été établi que cette thérapeutique favorise la survenue de thromboses capillaires glomérulaires (152, 170).

Il n'en reste pas moins que la corticothérapie garde de chauds partisans qui en jugent les bénéfices supérieurs aux inconvénients (15, 90, 113, 123, 127, 157, 226) à condition que certaines règles soient respectées (47, 109) :

- emploi précoce.
- utilisation de doses massives, équivalentes à 30 - 50 mg/kg de Cortisol. La Dexaméthazone ou la Méthyl-Prednisolone paraissent cependant plus efficaces.
- traitement bref, injection unique ou poursuivie au maximum 48 h. et sevrage brutal de façon à limiter au mieux leurs conséquences néfastes digestives, métaboliques ou neuropsychiques.

#### 4 - TRAITEMENTS ASSOCIES

Certains gestes thérapeutiques complémentaires sont indispensables. Parmi eux :

- l'oxygénothérapie mérite une place non négligeable dans le traitement des collapsus graves puisqu'elle contribue au rétablissement rapide d'un métabolisme cellulaire valable. La ventilation artificielle semble préférable car elle diminue le travail des muscles respiratoires, permet d'éviter surtout chez l'enfant l'inondation trachéo-bronchique secondaire aux régurgitations et aux hémorragies bucco-pharyngées, enfin, elle assure un meilleur contrôle d'un éventuel oedème pulmonaire.

- l'oligoanurie d'une insuffisance rénale fonctionnelle réagit habituellement favorablement au rétablissement d'une perfusion efficace. Dans le cas contraire, les différents procédés d'épuration extra-rénale permettent secondairement au malade de franchir le cap évolutif d'une néphrite tubulo-interstitielle.

- l'existence possible d'un syndrome d'hyperaldostéronisme réactionnel aux conditions hémodynamiques a été constatée par HUAULT et collaborateurs (226). Dans ce cas, l'utilisation de Spironolactones est alors logique.

- les convulsions sont fréquentes mais n'ont pas forcément un fâcheux pronostic. La prescription d'anticonvulsivants doit être systématique jusqu'à la convalescence.

- les gangrènes des extrémités peuvent poser un problème préoccupant. Le maintien d'une hypocoagulabilité, un bon nursing, jouent un rôle important dans leur prévention. L'oxygénothérapie hyperbare a été proposée pour en limiter l'extension. L'amputation des doigts ou des orteils, lorsqu'elle est nécessaire, ne doit pas être trop tardive. Elle doit cependant reposer sur des arguments indiscutables (tissus manifestement dévitalisés, menace d'extension de la gangrène).

#### IV - L'EXSANGUINOTRANSFUSION

Introduite par BESSIS dans le traitement des hyperbilirubinémies libres du nouveau-né, l'exsanguinotransfusion, en raison de son rôle bénéfique d'épuration, a vu ensuite ses indications s'élargir à certains

états morbides liés à la présence d'un toxique ou d'un métabolite indésirable dans l'organisme. KUMMER et collaborateurs (144) l'ont ainsi utilisée avec succès dans le traitement des brûlures étendues de l'enfant. En plus de son effet détoxiquant, ces auteurs soulignent son action favorable sur le rétablissement d'une hémodynamique convenable et le renforcement des défenses contre l'infection.

Les échanges sanguins totaux trouvent une place de choix dans l'arsenal thérapeutique des C.I.V.D. infectieuses, quand il existe un syndrome hémorragique menaçant, surtout s'il est associé à un état de choc. Cependant, les conditions techniques rendent leur utilisation plus facile chez le nouveau-né et le petit enfant.

En pratique, on utilise de préférence du sang frais, recueilli sur Héparine (15 mg/400 ml) ou à défaut l'Héparine est rajoutée au sang frais citraté (7,5 mg/400 ml) (90).

Les avantages de la méthode sont la conséquence de multiples actions (112, 197) :

- épuration sanguine de l'agent contaminant : drainage des toxines bactériennes (LEVINSON et HUME, cités par PUTET, 197), élimination d'hématies parasitées par un virus (175 bis). Par ce biais, la cure de l'accès pernicieux palustre pourrait également relever de cette technique.

- correction des troubles d'hémostase par apport de facteurs de coagulation immédiatement disponibles et épuration des P.D.F. La consommation de facteurs apportés étant empêchée par l'Héparine (157).

- réparation de l'anémie, en particulier de l'hémolyse intravasculaire des septicémies à *Perfringens*.

- rétablissement d'une hémodynamique efficace sous l'effet d'un remplissage vasculaire et de la lutte contre l'ischémie tissulaire. Cette action ne se manifeste que lorsque les échanges sont relativement excédentaires, portant sur 2 masses sanguines. Compte tenu des difficultés d'approvisionnement en sang frais, cette raison rend difficile la généralisation de la méthode à l'adulte.

En outre, chez le nouveau-né, deux autres mécanismes complémentaires ont été évoqués (197) :

- amélioration des conditions immunologiques humores ou cellulaires par apport des fractions normalement déficitaires à cet âge : immunoglobulines, en particulier de type IgM, facteurs nécessaires à la phagocytose et à la bactéricidie des polynucléaires (compléments, opsonines), polynucléaires immuno-compétents.

- amélioration de l'hémostase grâce à l'hémoglobine adulte dont l'affinité pour l'oxygène est grande.

Le meilleur garant d'efficacité est lié à la rapidité de mise en oeuvre de ces différentes thérapeutiques, ce qui est habituel dans un centre spécialisé où la compétence de l'équipe médico-biologique permet de décider au mieux les attitudes à avoir. Le traitement reste lourd, mais les possibilités de récupération sans séquelle des fonctions vitales justifient pleinement l'effort entrepris.



## CONCLUSIONS



Eventualité autrefois fréquente et redoutée, le syndrome malin des maladies infectieuses est actuellement devenu rare. Des expériences restées célèbres avaient prouvé la responsabilité du système neuro-végétatif et de l'axe diencéphalo-surrénalien dans ces accidents. Ces mécanismes ne sont sans doute pas exclusifs et nous avons tenté de montrer qu'une partie des symptômes de la malignité appartient au cadre très général des coagulations intra-vasculaires.

Utilisant 8 observations personnelles comme base de travail, nous avons recherché dans la littérature l'existence de tels syndromes dans l'évolution des maladies infectieuses et parasitaires. La coagulation intra-vasculaire, disséminée ou localisée, apparaît comme faisant partie intégrante de la malignité des méningococcémies fulminantes, du choc toxique des septicémies à germes gram négatif ou gram positif, du purpura nécrotique de la varicelle, des formes hémorragiques de la rougeole, des évolutions précocément malignes de la grippe, des manifestations hémorragiques des rickettsioses, enfin de l'accès pernicieux palustre.

La C.I.V.D. a été décrite dans d'autres infections. Elle n'influence que de façon inconstante l'évolution générale de la maladie.

Les mécanismes pathogéniques des coagulopathies de consommation infectieuses ont été démontrés expérimentalement. Ils passent toujours par une exagération des stades initiaux de la coagulation sanguine, résultant de l'action directe du germe ou de l'un de ses constituants. (antigène capsulaire, toxine) :

- sur l'endothélium capillaire ;
- l'agrégation plaquettaire ;
- l'activation du facteur XII.

D'autres mécanismes ont été invoqués (hémolyse, nécrose tissulaire). Leur rôle semble plus contingent.

L'état de choc qui accompagne ces accidents a constamment, par les perturbations vaso-motrices concomitantes, une action aggravante ainsi que le dysfonctionnement du S.R.E.

S'il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome malin, la correction d'une C.I.V.D. d'origine infectieuse fait appel à l'Héparine mais aussi, chaque fois que cela est possible, aux exsanguinotransfusions de sang frais hépariné. Ces thérapeutiques jointes à l'antibiothérapie et aux manoeuvres de réanimation intensive peuvent assurer la régression des symptômes. La rapidité de cette récupération est un facteur important du pronostic. Il est cependant des cas gravissimes qui échappent aux possibilités thérapeutiques actuelles. Ils justifient l'intérêt que l'on doit encore porter à la malignité.

Le Président de la Thèse  
Professeur A. BERTOYE

Le Directeur de l'U.E.R. LYON NORD  
Professeur J.P. GARIN

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 13 mai 1976  
Le Président de l'Université  
CLAUDE BERNARD  
Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E



- 1 - ABILDGAARD C.F.  
Recognition and Treatment of intra-vascular coagulation.  
J. Pediat. 1969, 74, 163, 173.
- 2 - ABILDGAARD C.F. ; CORRIGAN J.J. ; SEELER R.A. ; SIMONE J.V. ; SCHULMAN I.  
Meningococcemia associated with intra-vascular coagulation.  
Pediatrics 1967, 40, 78-83.
- 3 - ADNER M.M. ; KAUFF R.E. ; SHERMAN J.D.  
Purpura fulminans in a child with pneumococcal septicemia two years after splenectomy.  
J. Amer. Med. Ass. 1970, 213, 1681-1683.
- 4 - ALAJOUANINE Th. ; MARQUEZY R.A. ; HORNET Th. ; LADET M.  
Les lésions du système nerveux au cours du syndrome malin toxi-infectieux de l'enfance.  
Soc. Med. Hôp. Paris. Séance du 28/10/1938, 1938, 1512-1519.
- 5 - ALLAIN J.P. ; MAILLASSON F. ; SCHAEFFER P. BACH Ch.  
Nouveau cas de déficit congénital homozygote en facteur VII. Déficit associé en facteur X chez certains membres de la famille.  
Ann. Pediat. 1971, 18, 817-823.
- 6 - ALLEN D.M.  
Heparin therapy of purpura fulminans.  
Pediatrics. 1966, 38, 211-214.
- 7 - ALLEN N. ; NOMHANBHOY Y. ; GREEN D. ; DUNEA G.  
Typhoid Fever with consumption coagulopathy.  
J.A.M.A. 1969, 208, 689-690.
- 8 - AMIEL C. ; RAPIN M.  
Le collapsus circulatoire au cours des septicémies.  
Rev. Prat. 1960, 10, 2723-2734.
- 9 - AMSTUTZ Ph.  
Syndromes de défibrination.  
G. M. de France 1969, 76, 5539-5546.
- 10 - AMSTUTZ PH; GIBERT C. ; SZEKELY A.M.  
Les anomalies de l'hémostase dans le choc infectieux  
Coagulation 1969, 2, 37,43.
- 11 - ANTLEY R.M. ; Mc MILLAN C.W  
Sequential coagulation studies in purpura fulminans.  
New. Engl. J. Med. 1967, 276, 1287-1290.
- 12 - ARMAND J.P.  
Syndromes de coagulation intra-vasculaire disséminée néonataux.  
Thèse Médecine LYON 1974.

- 13 - ATKIN M.D. ; STRAUSS M.S. ; FISHER G.U.  
A case report of Cape Cad Rocky mountain spotted fever  
with multiple coagulation disturbance.  
Pediatrics. 1965, 36, 627-634.
- 14 - ATTARS S. ; MANSBERGER A.R. ; IRANI B. ; KIRBY W.J. ; MAISAITIS C.  
COWLEY R.A.  
Coagulation changes in clinical shock II effect of septic  
shock on clotting times and fibrinogen in humans.  
Ann. Surgery. 1966, 164, 41-50.
- 15 - BAGUET J.C. ; GUEDON J.  
Aspects cliniques et thérapeutiques actuels des septicémies  
post abortum.  
Rev. Prat. 1969, 19, 2007-2014.
- 16 - BAROIS A. ; RAPIN M.  
Septicémie à Eschérichia Coli.  
Rev. Prat. 1966, 16, 1145-1156.
- 17 - BASTIN R. et Coll.  
La rougeole (N° spécial)  
Rev. Prat. 1955, 5.
- 18 - BASTIN R.  
Le collapsus vasculaire en pathologie infectieuse.  
Marseille Med. 1961, 98, 873-888.
- 19 - BASTIN R. ; PECHERE J.C.  
La scarlatine.  
Presse Med. 1966, 74, 1773-1776.
- 20 - BASTIN R.  
L'infection en maladies infectieuses et parasitaires.  
1971. Flammarion Ed. PARIS p. 17-20.
- 21 - BASTIN R. ; VILDE J.L.  
Les septicémies à Ristella.  
Rev. Prat. 1975, 25, 2309-2314.
- 22 - BAYER N.L. ; SHERMAN F.E. ; MICHAELS R.H. ; SZETO L.L. ;  
LEWIS J.H.  
Purpura in congenital and acquired rubella  
New Engl. J. Med. 1965, 273, 1362-1368.
- 23 - BEAL G. ; MOZZICONACCI P.  
Meningococcies fulminantes de l'enfant.  
Ann. Pediat. 1973, 20, 393-404.
- 24 - BEBEAR C. ; HERAUD A. ; CANTET P. ; QUENTIN C. ; TEXIER J.  
LATRILLE J.  
Septicémies à pneumocoques.  
Med. et Mal. Inf. 1975, 5, 469-472.

- 25 - BECKE L.J.  
A re-appraisal of the role of blood coagulation platelets  
in the generalised Schwartzman phenomena.  
Thromb. Diath. Haemorrh. 1966, 15, 519-524.
- 26 - BEISEL W.R. ; RAPOPORT M.I.  
Inter relations between adreno cortical function and  
infection illness.  
New Engl. J. Med 1) 1969, 280, 541-548.  
2) 1969, 280, 596-604.
- 27 - BELLEVILLE J.  
Physiologie de la coagulation et de la fibrinolyse.  
Compte-rendu des journées lyonnaises de médecine 1972  
(N° spécial)  
J. Med. Lyon. 1972, 103-112.
- 28 - BENTEGEAT J. ; DE JOIGNY C. ; BOISSEAU M. ; LEGER M. ; MARTIN C. ;  
JULIEN J.  
Coagulopathie de consommation au cours d'affections  
inapparentes.  
Coagulation. 1969, 2, 65-70.
- 29 - BENTEGEAT J.  
Syndromes hémorragiques par défibrination. Eléments de  
pathogénie. Diagnostic biologique.  
Bordeaux Med. 1970, 3, 2545-2562.
- 30 - BENTEGEAT J.  
Attitude pratique pour le diagnostic et le traitement  
des syndromes de défibrination.  
Bordeaux Med. 1970, 3, 2699-2703.
- 31 - BERGENTZ S.E.  
Coagulopathies in septic Shock.  
Acta. Chir. Belg. 1973, 72, 261-272.
- 32 - BERNARD R. ; COMBES J.C.  
Le paludisme chez l'enfant.  
Rev. Prat. 1973, 23, 4197-4213.
- 33 - BERNHEIM M. ; LARBRE F. ; MOURIQUAND C. ; GERMAIN D.  
Deux cas de varicelles hémorragiques à évolution mortelle  
chez deux enfants traités à la Cortisone pour maladie de  
Bouillaud.  
Pediatrie. 1956, 11, 920-924.
- 34 - BERNHEIM J. ; MYERS B.D. ; GRIFFEL B. ; GUTMAN A.  
Fièvre typho exanthématique, insuffisance rénale aiguë  
et coagulopathie de consommation.  
LYON Med. 1974, 232, 617-622.
- 35 - BERTOYE A. ; CARRAZ M.  
Les infections à staphylocoque pénicillo-résistant chez  
les enfants du 1er âge.  
J. Med. Lyon 1950, 765,769.

- 36 - BERTOYE A. ; BERTRAND J.L.  
Méningococcies. Etude clinique.  
Cah. Med. Lyonnais 1965, 41, 1841-1855.
- 37 - BERTOYE A. ; BERTRAND J.L. ; DREVET M.  
Formes cliniques de la fièvre typhoïde.  
Cah. Med. Lyonnais 1967, 43, 1907-1915.
- 38 - BERUARD M.  
Coagulation intra-vasculaire disséminée aigue et insuffisances rénales aiguës à propos de 33 cas.  
Thèse Médecine Lyon 1971.
- 39 - BERUARD M. ; DUCLUZEAU R. ; ZECH P.Y. ; TRAEGER J.  
C.I.V.D. et insuffisance rénale aiguë.  
Lyon Med. 1973, 229, 771-784.
- 40 - BEYER P. ; HASSELMANN J.L. ; SAM-AMAVIH H. ; STOEGBNER P.  
SCHNEEGANS E.  
Coagulation intra-vasculaire disséminée s'accompagnant de troubles ischémiques des extrémités et de lésions osseuses multiples chez un petit nourrisson atteint de septicémie.  
Pédiatrie 1972, 27, 423-432.
- 41 - BICKEL G.  
Le traitement du syndrome malin des maladies infectieuses.  
Med. Hyg. 1957, 15, 379, (30/11/1957), 551-553.
- 42 - BISNO A.L. ; FREEMAN J.L.  
The syndrome of asplénia, pneumococcal sepsis and disseminated intra vascular coagulation.  
Ann. Int. Med. 1970, 72, 389-395.
- 43 - BODDAERT A. ; AMOUROUX J. ; ROUJEAU J.  
Coagulation intra-vasculaire disséminée.  
Sem. Hôp. Paris 1971, 47, 547-552.
- 44 - BOISSIERE H. ; CAGNAT R. ; de SAINT SALVY A.  
Purpura gangréneux avec hépatite ictérogène chez un nourrisson de 4 mois.  
Ann. Ped. 1965, 41, 1275-1286.
- 45 - BONEU B.  
Les formes graves des coagulopathies de consommation.  
Thèse Médecine Toulouse 1971.
- 46 - BONNET D.  
Le choléra.  
Cah. Med. Lyonnais 1970, 46, 2857-2868.
- 47 - BOULETREAU P. ; PETIT P. ; LATARJET J.  
Corticostéroïdes et choc septique.  
Lyon Med. 1975, 234, 141-145.

- 48 - BOUNAMEAUX Y.  
L'accrolement des plaquettes aux fibres collagènes.  
C.R. Séances Soc. Biol. 1959, 153, 865.
- 49 - BOURDAIS A. ; MATHIEU M. ; MATHE P. ; GILLY R. ; JOLY R.  
Les septicémies et bactériémies à colibacille en réanimation à propos de 20 observations.  
Lyon Med. 1971, 225, 815-829.
- 50 - BOUSQUET M.  
Corticosurrénales et infections.  
Concours Med. 1969, 19, 3989-3999.
- 51 - BOUVIER C.A. ; BERTHOUD S.  
Equivalents humains du phénomène de Sanarelli-Shwartzman.  
Journées de Réanimation médico-chirurgicales (6-8 mai 1966)  
pp. 540-541. 1967, SPEI Ed. NANCY.
- 52 - BRIZARD C.P. ; LEPETIT J.C.  
Les coagulopathies de consommation.  
Cah. Med. Lyonnais 1971, 47, 3663-3666.
- 53 - CAHALANE S.F. ; WATERS M.  
Fulminant meningococcal septicemia.  
Lancet. 1975, 2, 7925, 120-121.
- 54 - CARTIER P.  
Choc infectieux. Physiopathologie, description clinique, diagnostic et formes cliniques.  
Concours Med. 1966, 88, 3831-3838.
- 55 - CHALIER J. ; LEVRAT M.  
Néphrite diphtérique chlorurémique.  
Soc. Med. Hôp. Lyon 13/3/1928.  
Lyon Med. 1928, 1, 232-233.
- 56 - CHALIER J.  
L'azotémie des diphtéries malignes.  
Paris Medical 19/10/1935, 303-307.
- 57 - CHALIER J. ; JOSSERAND P.  
Néphrite diphtérique hydropigène avec élément néphrosique.  
Soc. Med. Hôp. Lyon 5/2/1935.  
Lyon Med. 1935, 8, 774-777.
- 58 - CHIPAIL A. ; SCHNEER J.M.  
Intra-vascular coagulation in pleuropulmonary staphylococcal infectious in children.  
Pediatria (Bucur.) 1973, 22, 397-304.
- 59 - COMBE P. ; FAUCHIER Cl. ; REGY J.M.  
Les complications actuelles de la rougeole.  
Rev. Prat. 1971, 21, 655-671.

- 60 - COMBY F. ; GAUTHIER, NAZINOFFO.  
Nouvelles contribution à l'étude de la leptospirose à  
la Réunion. Anatomopathologie et histopathologie de  
10 cas mortels.  
Bull. Soc. Path. Exot. 1969, 62, 493-508.
- 61 - CONARD J. ; SAMAMA M. ; BILSKI-PASQUIER G. ; BOUSSER J.  
Le test de gelification du plasma par l'alcool dans le  
diagnostic des coagulations intra-vasculaires disséminées.  
Presse Med. 1971, 79, 1123-1124.
- 62 - CONARD J. ; BOGATY-YVER J. ; SAMAMA M.  
Comparaison de deux tests de paracoagulation. Test à  
l'éthanol et test au sulfate de protamine dans le diagnostic  
des C.I.V.D.  
Nouv. Presse Med. 1974, 3, 2639-2641.
- 63 - CORRIGAN J.J. ; ABILDGAARD C.F. ; SEELER R.A. ; SCHULMAN I.  
Quantitative aspect of blood coagulation in the generalized  
Shwartzman reaction.  
Pediat. Res. 1967, 1, 99-109.
- 64 - CORRIGAN J.J. ; RAY W.L. ; MAY N.  
Changes in the blood coagulation system associated with  
septicemia.  
New Engl. J. Med. 1968, 279, 851-856.
- 65 - CORRIGAN J.J. ; JORDAN C.M.  
Heparin therapy in septicemia with disseminated intra-  
vascular coagulation.  
New Engl. J. Med. 1970, 283, 778-782.
- 66 - CORRIGAN J.J. ; ARITZ T. ; JORDAN C.M. ; BENETT B.B.  
Disseminated intra-vascular coagulation in septic shock.  
Report of three cases not treated with heparin.  
Amer. J. Dis. Child. 1973, 126, 629-632.
- 67 - COSTE F. ; DELBARRE P. ; BASSET G. et F.  
Syndrome malin apparenté au phénomène de Shwartzman au  
cours d'une staphylococcie maligne.  
Sem. Hôp. Paris 1957, 33, 1251-1256.
- 68 - COULAUD P. ; GOUGEROT M.  
Le choléra.  
Progrès Med. 1974, 102, 147-151.
- 69 - CRONBERG S. ; NILSSON E.M.  
Pneumococcal sepsis with generalized Shwartzman reaction.  
Acta Med. Scand. 1970, 188, 293-299.
- 70 - DAVISON A.M. ; THOMSON D. ; ROBSON J.S.  
Intra-vascular coagulation complicating Influenza A virus  
infection.  
Br. Med. J. 1973, 1, 654-655.

- 71 - DECOURT Ph.  
Syndrome général d'adaptation de SELYE et Phénomènes de REILLY.  
Presse Med. 1952, 60, 532-533.
- 72 - DECOURT J.  
Syndromes surrénaux. Les insuffisances surrénales.  
E.M.C. Glandes. 5-1964 10015 A10 p. 14.
- 73 - DENMARK T.C. ; KNIGHT E.L.  
Cardiovascular and coagulation complications of groupe C meningococcal disease.  
Arch. Int. Med. 1971, 127, 238-240.
- 74 - DENNIS L.H. ; EICHELBERGER J.W. ; INMAN M.M. ; CONRAD H.E.  
Depletion of coagulation factors in drug resistant plasmodium falciparum malaria.  
Blood. 1967, 29, 713-719.
- 75 - DENNIS L.H. ; CONRAD H.E.  
Accelerated intra-vascular coagulation in a patient with Koreau hemorrhagic fever.  
Arch. Int. Med. 1968, 121, 449-453.
- 76 - DENNIS L.H. ; COHEN R.J. ; SCHASCHNER S.H. CONRAD H.E.  
Consumptive coagulopathy in fulminant meningococcemia.  
J.A.M.A. 1968, 205, 183-185.
- 77 - DESMONS F.  
Toxoplasmose sérologique acquise et coagulopathie intra-vasculaire disséminée chez un garçon de 3 ans et demi.  
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1973, 80, 410-413.
- 78 - DESTAING F. ; GRANGAUD J.P.  
La fièvre typhoïde hémorragique.  
Presse Med. 1965, 73, 2149-2152.
- 79 - DEVOS M. ; VAN NIMMEN L. ; BEALE G.  
Disseminated intra-vascular coagulation during a fatal mycoplasma pneumoniae infection.  
Acta Haemat. 1974, 52, 120-125.
- 80 - DEYKIN D.  
The clinical challenge of disseminated intra-vascular coagulation.  
New Engl. J. Med. 1970, 283, 636-644.
- 81 - DODSWORTH H. ; BURNS A.  
Disseminated intra-vascular coagulation complicating infection mononucleosis.  
Brit. Med. J. 1971, 4, 466-467.
- 82 - DOMART A. ; HAZARD J. ; LABRAM C. ; HUSSON R. ; PORTOS J.L.  
Varicelle hémorragique avec pneumopathie.  
Presse Med. 1964, 72, 235-238.

- 83 - DOMART A. ; NENNA A. ; MODAI J.  
L'ornithose  
Rev. Prat. 1964, 14, 1133-1138
- 84 - DOUGHTEN R.M. ; PEARSON H.A.  
Disseminated intra-vascular coagulation with Aspergillus endocarditis. Fatal outcome following heparin therapy.  
J. Pediat. 1968, 73, 576-580.
- 85 - ELLMANN L.  
Meningococcemia and consumption coagulopathy treated with heparin and Dextran 70.  
Arch. Int. Med. 1971, 127, 134-136.
- 86 - FABIANI G.  
Le phénomène de Schwartzman est-il de nature allergique ?  
Rev. Franç. Allerg. 1967, 3, 140-152.
- 87 - FAVRE-GILLY J.  
Physiologie de la coagulation du sang.  
Cah. Med. Lyonnais 1967, 43, 2531-2550.
- 88 - FAVRE-GILLY.  
Les troubles congénitaux de la coagulation sanguine.  
Compte-rendu des journées lyonnaises de médecine 1972.  
J. Med. Lyon 1972 (N° spécial) 119-131.
- 89 - FEDDER G. ; PRAKKE E. ; VREEKEN J.  
Thrombocytopenia caused by antigen-antibody reaction with special reference to intra-vascular coagulation.  
Thromb. Diath. Haemorrh. 1972, 27, 452-460.
- 90 - FERON J.P. ; SAINT MARTIN J. ; JOSSO F.J. ; CLOUP M. ; FOURNET J.P.  
HUAULT G.  
Coagulopathies de consommation chez l'enfant (en dehors de la période néo-natale).  
Arch. Franç. Pediat. 1971, 28, 5-15.
- 91 - FOND J.S. ; GOOD R.A.  
Prevention of the generalized and localised Schwartzman reaction by an anticomplementary agent : Cobra venoun factor.  
J. Exp. Med. 1971, 134, 642-655.
- 92 - FOURNIER G. ; BOLOT J.F. ; BERNARD Ch. ; BERTRAND J.L. ; DUBOIS Y.  
BOUILLAT J. ; BERTOYE A.  
Purpura nécrotique avec coagulation intra-vasculaire disséminée au cours d'une varicelle.  
Lyon Med. 1973, 230, 37-40.
- 93 - FOURRIER A.  
Le syndrome malin existe-t-il encore ?  
Lille Med. 1965, 10, 404-413.

- 94 - FOURRIER A. ; BOMBART E. ; RINGEL J.  
La diphtérie existe encore et tue, hélas, toujours.  
A propos de 12 cas, dont 3 mortels.  
Lille Med. 1966, 11, 756-763
- 95 - FOURRIER A. ; NUYTS J.P. ; LEQUIEN P.  
Forme hémorragique mortelle de la varicelle.  
Pédiatrie 1967, 22, 975-983.
- 96 - FOURRIER A. ; CAMIER P. ; LECLERCQ J.  
Purpura nécrotique au cours d'une varicelle avec coagulopathie de consommation liée à un phénomène de Sanarelli-Schwartzman. Conséquences thérapeutiques.  
Lille Med. 1969, 14, 456-470.
- 97 - FOURRIER A. ; MOUTON Y.J.  
Aspects anatomo-cliniques des varicelles graves.  
Lille Med. 1971, 16, 1003-1009.
- 98 - GAGEL C. ; LINDER M. ; MULLER-BERGHAUS G. ; LASCH H.G.  
Virus infection and blood coagulation.  
Thromb. Diathes. Haemorrh. 1970, 23, 1-11.
- 99 - GAQUIERE A.  
Complications cardiaques des rickettsies.  
Rev. Med. 1971, n° 6, 295-302.
- 100 - GARNER R. ; EVENSEN S.A.  
Endotoxin induced intra-vascular coagulation and shock in dogs. the role of the factor VII.  
Brit. J. Haemath. 1974, 27, 655-668.
- 101 - GASTINEL P. ; CONTE M. ; DELARUE T.  
Action expérimentale de la toxine streptococcique sur le système neuro-végétatif. Le rôle de ce système dans la physiopathologie de la scarlatine.  
Presse Med. 1936, n° 92, 1806-1808.
- 102 - GAUDIER B. ; NUYTS T.P. ; RYCKEWAERT Ph. ; DECONINCK B. ; GIARD P.  
Une complication des états septicémiques de l'enfant : la coagulopathie de consommation (3 observations)  
Arch. Franç. Pediat. 1972, 29, 108.
- 103 - GAYNOR E. ; BOUVIER Cl. ; SPAET Th.  
Vascular lésion : possible pathogenic basis of the generalized Schwartzman reaction.  
Sciences 1970, 170, 986-988.
- 104 - GHISOLFI J. ; RUMEAU J.L. ; BONEU B. ; DELSOL G. ; SER N. ; DALOUS A.  
Insuffisance hépatique grave du nourrisson et coagulopathie de consommation. A propos de cinq observations.  
Pédiatrie 1973, 28, 789-790.

- 105 - GIRAUD P. ; HO TA KHANH.  
A propos de la pathogénie et du traitement de la diphtérie maligne.  
Presse Med. 1939, n° 19, 364-366.
- 106 - GIROUD M. ; GALLET M. ; FRAPPAT P. ; BUFFAT J.J. ; CALAMAIN M. ; FRAISSE AM.  
Méningococcémie et insuffisance rénale aiguë, à propos d'une observation.  
Lyon Med. 1972, 228, 579-584.
- 107 - GLARDON B.  
Syndrome malin des maladies infectieuses.  
Med Hyg. 1963, 21, 606, 711-712.
- 108 - GOLDENFARD P.B. ; ZUCKER S. ; CORRIGAN J.J. ; CATHEY J.  
The coagulation mechanism in acute bacterial infection.  
Brit. J. Haem. 1970, 18, 643-652.
- 109 - GOULON M. ; RAPIN M. ; BAROIS A. ; LEGALL J.R.  
Les septicémies à bacilles gram négatifs.  
Rev. Prat. 1969, 19, 1975-2005.
- 110 - GRENET H.  
La diphtérie maligne tardive et le syndrome du cinquantième jour.  
G.M. France 1/11/1933, 757-763.
- 111 - GRIFFITH E.R.  
Viral pneumonia in pregnancy. Report of a case complicated by disseminated intra-vascular coagulation and acute renal failure.  
Am. J. Obst. Gyn. 1974, 120, 201-202.
- 112 - GROSS S. ; MELHORN D.K.  
Exchange transfusion with citrated whole blood for disseminated intra-vascular coagulation.  
J. Pediat. 1971, 78, 415-419.
- 113 - GUEDON J. ; JACOBS C. ; AUBERT Ph.  
Les insuffisances rénales aiguës post-abortum et post-partum.  
Rev. Prat. 1969, 19, 1689-1703.
- 114 - GUERIN J.C. ; MARCEL J.M. ; GIRARD M.  
Les septicémies à ristella.  
J. Med. Lyon 1973, 54, 361-364.
- 115 - GUIGNARD J.  
Le paludisme pernicieux du nourrisson et de l'enfant. Considérations cliniques, pronostiques et thérapeutiques à propos de 130 cas observés en zone d'endémie palustre.  
Ann. Pediat, 1965, 41, 646-656.
- 116 - GYDE OHB ; BEALES D.L.  
Gangrene of digits after chickenpox.  
Brit. Med. J. 1970, 4, 284-285.

- 117 - HARDAWAY R.M.  
Disseminated intra-vascular coagulation syndrom.  
Arch. Surg. 1961, 83, 842-850.
- 118 - HARDAWAY R.M.  
Syndrom of disseminated intra-vascular coagulation.  
1966. Charles C. Thomas Pub. Springfield Ill.  
U.S.A. 1 Vol. 466 p.
- 119 - HARDAWAY R.M.  
Disseminated intra-vascular coagulation in experimental  
and clinical shock.  
Am. J. Cardiol. 1967, 20, 161-175.
- 120 - HARDAWAY R.M. ; Mc KAY D.G.  
Disseminated intra-vascular coagulation : a cause of  
shock.  
Ann. Surgery 1959, 149, 462-470.
- 121 - HARDAWAY R.M. ; WATSON H. ; WEISS F.M.  
Alteration of blood coagulation mecanism after intra  
aorta injection of thrombin.  
Arch. Surg. 1960, 81, 983-989.
- 122 - HATAWAY W.E. ; MULL M.M. ; PECHET G.S.  
Disseminated intra-vascular coagulation in the newborn.  
Pediatrics 1969, 43, 233-240.
- 123 - HATAWAY W.E.  
Care of the critically ill child : the problem of  
disseminated intra-vascular coagulation.  
Pediatrics 1970, 46, 767-773.
- 124 - HAUN U. ; EHRHARDT G.  
Zür problematik post vaksinaler komplikationen nach  
mazeruschutzipfing.  
Dtsch. Gessundh. Wes. 1973, 28, 1306-1308.
- 125 - HEMKER H.C. ; KAHN J.P.  
Reaction sequence of blood coagulation.  
Nature 1967, 215, 1201-1227.
- 126 - HODES H.L.  
Care of the critically ill child : endotoxin shock.  
Pediatrics 1969, 44, 248-259.
- 127 - HOROWITZ H.I. ; DESPREZ R.M. ; HOOK E.W.  
Effects of bacterial endotoxin on rabbits platelets.  
Enhancement of platelets F 3 activity in vitro and in  
vivo.  
J. Exp. Med. 1962, 116, 619-633.
- 128 - HOROWITZ D.L. ; MOQUIN R.B. ; HERMAN G.M.  
Coagulation changes of septic shock in the subhuman  
primates and their relation ship to hemodynamic changes.  
Ann. Surg. 1972, 175, 417-423.

- 129 HUNTER J.  
Heparin therapy in meningococcal septicemia.  
Arch. Dis. Child. 1973, 48, 233-235.
- 130 - HUTINEL V.  
Le syndrome malin dans les maladies de l'enfance.  
1927 MASSON Ed. PARIS. 1 Vol. 305 p.
- 131 - JANBON CHAPTAL J. ; ANDREANI J. ; BRINGER P.  
Cinq cas (dont trois mortels) de syndrome tardif de la  
diphtérie. Considérations cliniques et pathogéniques.  
Montpellier Med. 1943, n° 5, 477-481.
- 132 - JARDON-JEGHERS ; REZNICK M.  
Encéphalite et ornithose.  
Path. Biol. 1975, 23, 219-223.
- 133 - JAROONVESAMA N.  
Intra-vascular coagulation in falciparum malariae.  
Lancet 1972, 1, 774, 221-223.
- 134 - JEWETT J.F.  
Coagulopathy syndrom due to streptococci.  
New Engl. J. Med. 1973, 289, 43-44.
- 135 - JOIGNY Ch. (Melle de) ; BENTEGEAT J. ; MARTIN C. ; TROJANI M.  
BOISSEAU M. ; FAVAREL-GARRIGUES J.C.  
Syndromes infectieux et défibrinations.  
Bordeaux Med. 1970, 3, 2643-2660.
- 136 - JOLY C. ; LEJEUNE C.  
Maladies des membranes hyalines, septicémies à klebsiella,  
coagulopathie de consommation.  
Nouv. Presse Med. 1973, 2, 2867-2869.
- 137 - JOSSERAND P. ; DE L'HERMUZIERE V.  
Varicelle mortelle à forme hémorragique dans le décours  
d'un traitement par Cortisone-ACTH.  
Pédiatrie 1953, 8, 947-948.
- 138 - JOSSO F. ; DOSNE A.M.  
Les syndromes de défibrination expérimentaux.  
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1968, 8, 35-44.
- 139 - JOSSO F.  
Syndromes de coagulation intra-vasculaire disséminée.  
Rev. Med. 1971, 2, 673-676.
- 140 - JUSTIN-BESANCON L. ; CORNET.A. ; REMY H.  
Ornithose à manifestation pulmonaire et encéphalitique.  
Sem. Hôp. Paris. 1964, 40, 154-156.
- 141 - KANFER A. ; RICHEL G.  
Coagulation intra-vasculaire et néphropathies.  
Rev. Prat. 1972, 22, 2389-2401.

- 142 - KARAYALCIN G. ; SALUJA G. ; ABALLI A.J.  
Thrombocytopenia in malignant diphtheria.  
New Engl. J. Med. 1973, 288, 914.
- 143 - KISKER C.T. ; MAGER M.A.  
Bleeding and infections.  
Am. J. Dis. Child. 1972, 124, 483-484.
- 144 - KUMMER M. ; KUFFER F. ; SCHARLI A. ; BETTEX M.  
L'exsanguino transfusion dans le traitement des brûlures étendues de l'enfant.  
Ann. Chir. Inf. 1969, 10, 239-241.
- 145 - LADET M. (Melle).  
Le syndrome malin au cours des toxi-infections.  
Thèse Médecine PARIS 1937. Amédé LEGRAND Ed.
- 146 - LARCAN A. ; STREIFF F. ; PETERS A. ; ALEXANDRE P. ; CALAMAI M.  
Troubles de l'hémostase et agressions.  
Journées de réanimation NANCY 6-8 mai 1966.  
in problèmes de réanimation - 4ème série. 1967.  
SPEI Ed. PARIS 569-630.
- 147 - LARCAN A. ; STOLTZ J.F. ; VOIRY A.M.  
Les principales perturbations hémorhéologiques post-agressives.  
In problèmes de réanimation - 6ème série. 1971.  
SPEI Ed. PARIS 911-975.
- 148 - LARCAN A. ; LAMBERT H. ; ALEXANDRE P.  
Les coagulopathies de consommation.  
Rev. Prat. 1973, 23, 1589-1602.
- 149 - LARCAN A. ; ROBERT J. ; LAMBERT H. ; HENNEQUIN G. ; MABILLE H.  
La demi-vie du fibrinogène marqué au cours des agressions aiguës.  
Nouv. Presse Med. 1976, 5, 587.
- 150 - LASCH H.G. ; KRECKE H.J. ; BOHLE A.  
Physiopathologie du phénomène de Sanarelli-Shwartzman.  
Med. Hyg. 1963, 21, 1099.
- 151 - LASCH H.G. ; HEWE D.L. ; HUTH K. ; DANDRITTER W.  
Physiopathology, clinical manifestations and therapy of consumption coagulopathy ("Verbrauchskoagulopathies").  
Am. J. Cardiol. 1967, 20, 831-891.
- 152 - LE GALL J.R.  
Le choc infectieux.  
Concours Med. 1974, 96, 1502-1514
- 153 - LENG-LEVY J. ; AUBERTIN J. ; de LOSTALOT J.  
Le syndrome malin dans les maladies infectieuses.  
In BASTIN R. Maladies infectieuses. 1971.  
Flammarion Ed. PARIS 79-113.

- 154 - LENG-LEVY J. ; DAVID-CHAUSSET J. ; ROY A. ; ESQUIROL P. ;  
DANGOUMEAU J.  
Syndrome de Waterhouse-Friderichsen  
J. Med. Bordeaux 1961, 138, 490-506.
- 155 - LENG-LEVY J. ; AUBERTIN J. ; MARION J. ; LENG B. ; MAGENDIE P.  
Le phénomène de Sanarelli-Shwartzman.  
Bordeaux Med. 1968, 4, 653-671.
- 156 - LEROY J. ; LECLERQ M.H. ; GUEROIS Cl. ; LAMAGNERE J.P. ;  
BREMOND J.L. ; LEROUX M.E.  
Produits de dégradation et complexes solubles au cours des  
syndromes de défibrination.  
Technique de mise en évidence et interprétation.  
Etude personnelle.  
Cah. Med. Lyonnais, 1973, 49, 11-18.
- 157 - LEROY J. ; LAMAGNERE J.P. ; MERCIER C. ; FAUCHIER Cl. ; LEROUX M.E.  
LAUGIER J.  
La coagulopathie de consommation au cours des purpuras  
fulminans et son traitement.  
Ann. Ped. 1974, 21, 843-854.
- 158 - LESAGE B. ; ROSSIER A.  
Les septicémies à germes gram négatif du nouveau-né.  
Journées parisiennes de pédiatrie. 1972.  
Flammarion Ed. PARIS, 105-122.
- 159 - LEVY R. ; GOGUEL A. ; MIGNON F.  
Purpura fulminans méningococcique.  
Concours Med. 1971, 93, 3529-3535.
- 160 - LIMBOS P.  
Aspects actuels du choléra.  
Acta. Gast. Ent. Belgica. 1972, 35, 309-321.
- 161 - LITTLE J.R.  
Purpura fulminans treated successfully with anticoagulation.  
J.A.M.A. 1959, 1969, 36-46.
- 162 - LO S.S. ; HITZIG W.H. ; FRICK P.G.  
Clinical experience with anticoagulant therapy in the mana-  
gement of disseminated intra-vascular coagulation in children.  
Acta. Haemat. 1971, 45, 1-16.
- 163 - Mc GRATH J.M. ; STEWART G.J.  
The effects of endotoxin on vascular endothelium.  
J. Exp. Med. 1969, 129, 833-839.
- 164 - Mc KAY D.G.  
Disseminated intra-vascular coagulation : an intermediary  
mechanism of disease.  
1965. Hacher-medical division.  
Harper and Rowe Ed. New-York 1 vol. 493 p.

- 165 - Mc KAY D.G. ; MARGARETTEN W.  
Disseminated intra-vascular coagulation in virus diseases.  
Arch. Int. Med. 1967, 120, 129-152.
- 166 - MAGNARD ; FAIVRE.  
Sur un cas de diphtérie maligne mortelle après amygdalectomie.  
Lyon Med. 1948, 179, 335-336.
- 167 - MAMMEN E.F. ; ANDERSON G.F. ; BARNHART M.J.  
Platelets adhesion and agregation in thrombosis counter measures.  
Transactions of the 18ème annual symposium on blood.  
Detroit 16-17 january 1970.  
1970 FK SCHATTAUER VERLAG Ed. Stuttgart.  
New York. 1 Vol. 392 p.
- 168 - MANIOS S.G. ; KANAKOUDI F. ; MILIARAS-VLACHAKIS M.  
Gangrene of the lower extremities in a newborn infant, associated with intra-vascular coagulation. Recession of gangrene after heparin therapy.  
Helv. Paediat. Acta. 1972, 27, 187-192
- 169 - MANIOS S.G. ; SINAKOS Z.  
Purpura fulminans après varicelle traitée avec succès par l'héparine.  
Pédiatrie. 1973, 28, 895-900.
- 170 - MARCEL G.A.  
Effet sur l'hémostase de l'injection intra-veineuse d'endotoxine.  
Rev. Franç. Transf. 1973, 16, 107-114.
- 171 - MARGARETTEN N.  
Local tissue damage in disseminated intra-vascular clotting.  
Am. J. Cardiol. 1967, 20, 186-190.
- 172 - MARQUEZY R.A. ; LADDET M. (Melle).  
Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Le Rôle du système neuro-végétatif.  
Xème congrès des pédiatres de langue française. Octobre 1938.  
in Ann. Med. Chir. 1938, 3, 5-11.
- 173 - MARQUEZY R.A. ; LADET M. ; GAUTHIER-VILLARD P.  
Les lésions viscérales au cours des syndromes malins toxi-infectieux de l'enfance  
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris. Séance du 27/5/1938.  
1938, 19, 923-932.
- 174 - MARQUEZY R.A.  
Le syndrome malin au cours des maladies toxi-infectieuses.  
Rôle du système neuro-végétatif.  
Rev. Prat. 1958, 8, 3447-3457.

- 174 bis - MAY P. ; MOZZICONACCI P. ; WETZL.  
Grippe à forme vasculoplégique pulmonaire et rénale avec azotémie aiguë.  
Soc. Med. Hôp. Paris. Séance du 16/8/1940.
- 175 - MAYER G. ; OBERLING F. ; ROUSSELOT P.  
A propos de dix observations avec contrôle morphologique de coagulopathies de consommation relevées dans un matériel de routine.  
Coagulation 1970, 3, 27-36.
- 176 - MILLER D.L.  
Frequency of complication of measles.  
Brit. Med. J. 1964, 2, 75-108.
- 177 - MILTON FINEGOLD J.  
Pathogenesis of plague. A review of plague death in the United States during the last decade.  
Amer. J; Med. 1968, 45, 549-554.
- 178 - MONDON H. ; ANDRE L.  
Syndrome malin tardif de la diphtérie.  
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris 1943, n° 25, 26, 27, 368-369.
- 179 - MONSALLIER J.F. ; LAGIER G.  
Le choc infectieux.  
E.M.C. Maladies Infectieuses 1972, fasc. 8003 B10 1-14.
- 180 - MONSALLIER J.F. ; CARLI A. ; FAYE Cl. ; LABAUME P.  
Syndrome d'insuffisance cardiaque aiguë précoce des états de choc infectieux.  
Ann. Med. Int. 1973, 124, 393-399.
- 181 - MONSALLIER J.F. ; CARLI A. ; BLEICHNER P. ; FAYE Cl. WEBER S.  
Incompétence myocardique dans le choc infectieux.  
Nouv. Presse Med. 1975, 4, 2877-2880.
- 182 - MORETTI G. ; FAVAREL-GARRIGUES J.C. ; BROUSTET A. ; VEYRET V.  
Le paludisme d'invasion à forme de fièvre bilieuse hémoglobinurique. A propos d'un cas mortel.  
Sem. Hôp. Paris. 1974, 50, 989-997.
- 183 - MORIAU M. ; MASURE R.  
Diagnostic et traitement des processus de coagulation intra-vasculaire disséminée.  
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1968, 8, 5-20
- 184 - MOTIN J. ; PETIT P. ; BOULETREAU P. ; LATARJET J.  
Etude hémodynamique du choc septique.  
Nouv. Presse Med. 1974, 3, 1481-1485.
- 185 - MULLER-BERGHAUS C. ; SCHNEBERGER R.  
Hageman factor activation in the generalized Shwartzman reaction induced by endotoxin.  
Brit. J. Haemat. 1971, 21, 513-522.

- 186 - NAUSSAC H. ; BERTOYE A. ; FAYARD C.  
Les septicémies à bacilles diphtériques.  
J. Med. Lyon 1945, 361-364.
- 187 - NAVEM Y. ; TATARSKY I. ; FRIEDMEN A.  
Disseminated intra-vascular coagulation complicating  
chicken-pox.  
Helv. Paediat. Acta. 1972, 27, 193-196.
- 188 - NILSSON IM. ; RAUSING A. ; DENNEBERT T. ; CHRISTENSSON P.  
Intra-vascular coagulation and acute renal failure in a  
child with mycoplasma infection.  
Acta. Med. Scand. 1971, 189, 359-365.
- 189 - OGNIBENE A.J. ; O'LEARY D.S. ; CZARNECKI S.N.  
Myocarditis and disseminated intra-vascular coagulation  
in scrub typhus.  
Amer. J. Med. Sci. 1971, 262, 233-239.
- 190 - PAYET M. ; COULAUD J.P. ; SAIMOT G.  
Le choléra. Epidemiologie, clinique, prophylaxie et  
traitement.  
Rev. Prat. 1971, 21, 77-87.
- 191 - PHILIPPE N. ; MONNET P. ; FRANCOIS R. ; SALLE B. ; ROSENBERG D.  
BELLEVILLE J.  
Fibrinopénie aiguë par coagulation intra-vasculaire  
disséminée chez quatre nourrissons.  
Ann. Ped. 1969, 16, 273-283.
- 192 - PHILIPIDIS P. ; NAIMAN J.L. ; SIBINGA M.S. ; VALDES-DAPNEA M.A.  
Disseminated intra-vascular coagulation in Candida albicans  
septicemia.  
J. Pediat. 1971, 78, 683-693.
- 193 - PRESTON F.E.  
Intra-vascular coagulation and renal failure in Escherichia  
Coli septicemia.  
J. Clin. Path. 1972, 25, 1006-1007.
- 194 - POCIDALO J.J. ; LISSAC J.  
Physiopathologie du collapsus au cours du choc endo-  
toxinique.  
Rev. Prat. 1960, 10, 2673-2682.
- 195 - POPE G.D. et Coll.  
Hemophilus influenzae meningitis associated with dissemi-  
nated intra-vascular coagulation.  
South. Med. J. 1973, 66, 1368-1370.
- 196 - PROKOPOWICZ D. ; PROKOPOWICZ J.  
The effect of thrombin and staphylocoagulase in vivo on  
the heparin-precipitable-fraction (HPF) and fibrinogen  
level in the rabbits.  
Coagulation 1968, 1, 57-61.

- 197 - PUTET G.  
Etats septiques du nouveau Né.  
Thèse Médecine Lyon 1975.
- 198 - RABY C.  
Biologie des hémorragies et des thromboses.  
1966. MASSON et Cie Ed. PARIS. 1 Vol. 371 p.
- 199 - RABY C.  
Coagulation intra-vasculaire disséminée et localisée.  
1970, MASSON et Cie Ed. PARIS. 1 Vol. 199 p.
- 200 - RABY C.  
Pathologie et fonction coagulolytique.  
Cah. Anesth. 1972, 20, 485-501.
- 201 - RABY C. ; FRANC B.  
Expression biologique des coagulations intra-vasculaires disséminées.  
Ann. Anesth. Franç. 1973, 14, 61-70.
- 202 - RAFFI A. ; PETERS A. ; NOIR A. ; HERVE P. ; SCHIRRE J. ; COLIN P.  
Purpura ecchymotique grave secondaire à une coagulation de consommation.  
Arch. Franç. Ped. 1971, 28, 1013-1014.
- 203 - RAMON J. ; RICADOU J. ; RICHARD M.  
Les rickettsioses en pathologie infantile.  
Rev. Med. 1971, n° 6, 303-307.
- 204 - RAPAPORT S. ; TATTER D. ; COEURBARROW N. ; MJORT P.F.  
Pseudomonas septicemia with intra-vascular clotting leading to the generalized Shwartzman reaction.  
New Engl. J. Med. 1960, 271, 80-83.
- 205 - RAPIN M.  
Le syndrome malin dans les maladies infectieuses.  
Presse Med. 1963, 71, 17, 867-870.
- 206 - RAPIN M.  
Traitement du choc septique.  
Rev. Prat. 1968, 18, 158-166.
- 207 - RATNOFF O.D. ; NEBEHAY N.G.  
Multiples coagulation defects in a patient with the waterhouse-Friderichsen syndrom.  
Ann. Int. Med. 1962, 56, 627-632.
- 208 - RAYBAUD A.  
Le syndrome de REILLY. pp. 197-222.  
Le syndrome de SELYE. pp. 255-263.  
in l'Etat septicémique. Physiopathologie. Clinique. Thérapeutique générale de septicologie humaine.  
1955. Doin Ed. PARIS.

- 209 - REGNIER B. ; LEGALL J.R.  
Physiopathologie du choc septique.  
Rev. Prat. 1975, 25, 833-839.
- 210 - REILLY J. ; RIVALLIER E. ; COMPAGNON A. ; LAPLANE R.  
Hémorragies, lésions vasculaires et lymphatiques du tube digestif déterminées par l'injection péri-splanchnique de substances diverses.  
C.R. Soc. Biol. 5-5-1934, 116, 24-30
- 211 - REILLY J. ; TOURNIER P.  
L'irritation neuro-végétative expérimentale et ses rapports avec la physiopathologie des syndromes malins.  
Soc. Med. Hôp. Paris. Séance du 14/5/1954.  
1954, 70, 465-473.
- 212 - REILLY J.  
Les syndromes malins d'origine infectieuse et leur origine neuro-végétative.  
Rev. Med. Suisse Rom. 1956, 76, 833-849.
- 213 - RIBADEAU-DUMAS L. ; CHABRUN ; LOEVE-LYON (Mme).  
Les troubles vasomoteurs dans les toxi-infections graves de la première enfance.  
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris. Séance du 20/5/1938.  
1938, 19, 899-905.
- 214 - RICHER D. ; FAYE C. ; CAMILLERI J.P.  
Etude anatomo-clinique d'un cas de leptospirose grave.  
Sem. Hôp. Paris 1972, 48, 1203-1207.
- 215 - ROBERT D.  
Les facteurs de pronostic de l'hépatite aiguë grave.  
Thèse Médecine LYON 1973.
- 216 - ROBERT D. ; BOLOT J.F. ; BELLEVILLE J.P. ; BOULETREAU P. BERNARD Ch.  
Les troubles de l'état coagulo-lytique et leur valeur pronostique dans l'insuffisance hépatique aiguë grave.  
Lyon Med. 1974, 231, 791-796.
- 217 - ROBIN M. ; INTRATOR L. ; ANDRE C. ; LAGRUE S. ; RAPIN M.  
Anomalies du complément et choc infectieux.  
Nouv. Presse Med. 1974, 3, 883-885.
- 218 - ROBIN M. ; LEGALL J.R.  
Le choc septique. Symptomatologie, étiologie et traitement.  
Rev. Prat. 1975, 25, 841-848.
- 219 - ROBIN M. ; HIMMICH M. ; RAPIN M.  
Cellulites streptococciques fulminantes. Importance du choc hypovolémique.  
Nouv. Presse Med. 1976, 5, 192-194.
- 220 - RODRIGUEZ-ERDMANN F.  
Studies on the pathogenesis of the generalized Schwartzman reaction.  
Throm. Diath. Haemorrh. 1964, 12, 452-480.

- 221 - RODRIGUEZ-ERDMANN F. ; NAIMI S.  
Infusion of myristic, stearic and elagic acids in the  
production of Schwartzman reaction.  
Clin. Res. 1968, 16, 312-317.
- 222 - ROUQUES L.  
Manifestations pleuro-pulmonaires de l'ornithose.  
Presse Med. 1969, 77, 23-25.
- 223 - RUBIO T. ; RILLEY M.D. ; NIDA J.B. ; BROOKSALER F. NELSON J.D.  
Thrombocytopenia in Rocky mountain spotted fever.  
Am. J. Dis. Child. 1968, 166, 88-96.
- 224 - RYTEL M.W. ; DEE J.H. ; FERSTENFELD J.D. ; HENSLEY G.T.  
Possible pathogenic role of capsular antigen in  
fulminant pneumococcal disease with disseminated  
intra-vascular coagulation.  
Am. J. Med. 1974, 57, 889-896.
- 225 - SAINT-MARTIN J.  
Traitement du purpura fulminans.  
Rev. Pédiatrie 1972, 8, 391-396.
- 226 - SAINT-MARTIN J. ; LEBOUAR V. ; JUAULT G. ; CLOUP M. ;  
KACHANER J. ; JOLY J.B. ; BEAUFILS F.  
Les formes fulminantes des meningococcies de l'enfant.  
Proposition d'un protocole thérapeutique.  
Arch. Franç. Ped. 1972, 29, 469-492.
- 227 - SALMON J. ; LAMBERT Ph. HIERNAUX M.  
Coagulation intra-vasculaire et phénomènes anaphylactiques.  
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1968, 8, 73-75.
- 228 - SAMAMA M. ; LECLERQ A. ; CAPELLE C. ; KALIFAT R.  
Sept observations de defibrination aiguë au cours des  
septicémies post-abortum.  
Coagulation 1969, 2, 57-64.
- 229 - SANARELLI G.  
Le choléra expérimental.  
Ann. Inst. Pasteur 1924, 38, 11-71.
- 230 - SCHLAPFER A. ; LAUT J. ; FOURNET P.C. ; BESSON A.  
Complications des diphtéries et possibilités actuelles  
de leur traitement.  
Pédiatrie, 1969, 24, 447-458.
- 231 - SEDALLIAN P. ; TOURNOUX P.  
L'hyperglobulie, test d'insuffisance surrénale dans  
la diphtérie maligne. Sa réduction par la cortine de  
synthèse.  
J. Med. Lyon 1944, n° 586, 347-351.

- 232 - SEDALLIAN P. ; JEUNE M. ; MONNET P. ; MARAL R.  
A propos des complications cardiaques au cours des diverses  
maladies infectieuses.  
J. Med. Lyon. 5/6/1945, 353-359.
- 233 - SEDALLIAN P. ; MONNET P.  
La polyglobulie dans le départ des diverses atteintes vis-  
cérales au cours des syndromes malins diphtériques.  
Presse Med. 1945, 28, 381.
- 234 - SEDALLIAN P. ; BARBIER J. ; MONNET.  
Bloc périodique à type de Luciani-Wenckebach au cours d'une  
diphtérie maligne.  
Lyon. Med. 1945, 174, 208-211.
- 235 - SEDALLIAN P. ; MONNET P.  
Le syndrome malin tardif de la scarlatine.  
J. Med. Lyon. 5/7/1947, 511-517.
- 236 - SELYE H.  
Le syndrome général d'adaptation et les maladies de  
l'adaptation.  
Ann. Endocrin. Paris. 1946, 7, 289-300.
- 237 - SELYE H.  
Le stress de la vie.  
1962. Gallimard Ed. Paris. 1 Vol. 417 p.
- 238 - SELYE H.  
Thrombohemorrhagic phenomena.  
1966. Ch. C. Thomas Publisher. SPRINGFIELD Ill U.S.A.
- 239 - SHELER R.A.  
Induction of D.I.C. and renal cortical necrosis in rabbit  
by simultaneous injection of thorotrast and endotoxin.  
Brit. J. Haemat. 1969, 16, 501-505.
- 240 - SHERMAN L.A. ; WESSLER S. ; AVIOLI L.V.  
Therapeutic problems of disseminated intra-vascular coagu-  
lation.  
Arch. Intern. Med. 1973, 132, 446-453.
- 241 - SHERSHOW L.W. ; EKERT H. ; SWANSON V.L.  
Intra-vascular coagulation in generalized herpes simplex  
infection in newborn.  
Act. Paediat. Scand. 1969, 58, 535-539.
- 242 - SIMON J. ; DANET B. ; SERRES P. ; GUIRAUD R.  
Intérêt de l'utilisation du fibrinogène radio-actif chez  
l'homme.  
Nouv. Presse Med. 1975, 4, 3063-3068.
- 243 - SONSINO E. ; BATTESTI J.P. ; BOCQUET L.  
La grippe maligne, discussion histopathologique à propos  
d'une observation anatomique.  
Sem. Hôp. Paris. 1974, 50, 887-893.

- 244 - SORIA J. ; SORIA C.  
Intérêt du dosage des produits de dégradation du fibrinogène dans le diagnostic des syndromes de défibrination.  
G.M. France. 1973, 80, 5985-5994.
- 245 - SOULIER J.P.  
Les états de défibrination.  
Nouv. Rev. Franç. Hemat. 1968, 8, 73-76.
- 246 - STEIN J.A. ; DEROSI R. ; NEU H.C.  
Adult hemophilus influenzae meningitis associated with C.I.V.D.  
N. Y. St J. Med. 1969, 69, 1760-1766.
- 247 - STOSSEL J.P. ; LEVY R.  
Intra-vascular coagulation associated with pneumococcal bacteriemia and symetrical peripheral gangrene.  
Arch. Int. Med. 1970, 5, 876-878
- 248 - STREIFF F. ; LARCAN.  
Coagulopathies de consommation, syndrome de défibrination, thromboses intra-vasculaires disséminées et agression.  
Coagulation. 1968, 1, 63-70.
- 249 - STROE A. ; HORTOPAN D.  
102 cas de diphtéries malignes et leur traitement par le sérum anti-diphtérique et anti-gangréneux.  
Presse Med. 1937, n° 39, 1733-1736.
- 250 - SZEKELY A.M. ; AMSTUTZ P.  
Coagulation intra-vasculaire disséminée et choc toxico-infectieux. A propos de 30 observations.  
Arch. Anat. Path. 1968, 16, 313-316.
- 251 - TAGNON H.J.  
The nature of the mechanism of the shock produced by the injection of trypsin and thrombin.  
J. Clin. Invest. 1945, 24, 1-10.
- 252 - TARDIEU G. ; TARDIEU C. ; POCIDALO J.J. ; HIMBERT J.  
Y-a-t-il une base théorique et expérimentale à l'utilisation préventive et curative des neuroplégiques dans le syndrome malin.  
Soc. Med. Hôp. Paris. Séance du 14/5/1954.  
1954, 497-502.
- 253 - TAUB R.N. ; RODRIGUEZ-ERDMANN F. ; DAMESHEK W.  
Intra-vascular coagulation, the Shwartzman reaction and the pathogenesis of T.T.P.  
Blood. 1964, 24, 775-779.
- 254 - THIERS H. ; COLOMB D. ; FAYOLLE J. ; PELLOUX H.  
Données élémentaires sur le phénomène de Sanarelli-Shwartzman.  
J. Med. Lyon. 1959, 40, 875-880.

- 255 - THIERS H. ; COUDERT J. ; COLOMB D. ; FAYOLLE J. ; MOULIN G.  
Phénomène de Sanarelli-Shwartzman obtenu avec une culture vivante de Candida Albicans.  
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1960, 67, 714-716.
- 256 - THIODET J.  
Le syndrome malin des maladies infectieuses.  
Strasbourg Med. 1966, 126, 437-439.
- 257 - THOMAS L. ; GOOD R.A.  
The effect of cortisone on the Shwartzman reaction.  
J. Exp. Med. 1952, 95, 402-407.
- 258 - THOMAS L.  
Possible role of leucocyte granules in the Shwartzman and Arthus reactions.  
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1964, 115, 235-241.
- 259 - THOMAS J. ; JOSSERAND C. ; ANDRE L.J.  
Physiopathologie de la diarrhée du choléra.  
Arch. Franç. Mal. App. Dig. 1974, 63, 327-341.
- 260 - TORRES-MARTY L. ; ROLDAN-VALENTIN M.L. ; MARTINEZ-REGULEZ M.  
Dos casos de varicela hemorrágica.  
Archivos de Pediatría, 1963, n° 79, 1-6.
- 261 - TOURNEUR R. ; LETONTURIER Ph.  
Insuffisances surrénales.  
E.M.C. Glandes endocrines - 2 - 1975, fasc. 10015 A 10 2-3.
- 262 - TROUSSEAU A.  
Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu de PARIS  
Tomme I. 1975. J.B. BAILLIÈRE et Fils Ed.  
PARIS. 302-325 et 452-464.
- 263 - ULLIS K.C. ; ROSENBLATT R.M.  
Shiga bacillus dysentery complicated by bacteremia and disseminated intra-vascular coagulation.  
J. Pediat. 1973, 83, 90-93.
- 264 - VACHON F.  
Septicémie à colibacilles de l'adulte.  
Vie Med. 1968, 49, 805-810.
- 265 - VACHON F. ; BAZIN Cl.  
Choc infectieux. Diagnostic, clinique et traitement.  
Rev. Prat. 1968, 19, 3191-3198.
- 266 - VACHON F. ; CARBON C. ; BEAUFILS P. ; VIC-DUPONT V.  
L'insuffisance rénale aiguë du paludisme perniciosus.  
Nouv. Presse Med. 1973, 1, 1035-1039.
- 267 - VAIREL E.  
Mécanismes enzymatiques de la coagulation sanguine.  
Confrontation. Revue Médicale et Scientifique CHOAY  
1971, n° 6, 21-28.

- 268 - VERGOZ D.  
Les coagulations de consommation. Définition et limite du concept, notamment dans le domaine des états de Shock.  
Presse Med. 1971, 79, 431-434.
- 269 - VERLIAC F.  
Septicémie à bacille pyocyanique.  
Rev. Prat. 1962, 12, 1877-1887.
- 270 - VERSTRAETE M. ; AMERY A. ; VERMYLEN C.  
Traitement anti-coagulant à l'héparine dans le syndrome de C.I.V.D.  
Ann. Anesth. Franç. 1964, (N° spécial), 87-89.
- 271 - VERSTRAETE M.  
Diagnostic et traitement de la coagulation intra-vasculaire diffuse.  
Sem. Hôp. Paris. 1968, 44, 636-646.
- 272 - VIC-DUPONT V. ; VACHON F. ; BAZIN C. ; DIAMANT-BERGER F. ; VEYSSIER P.  
Le choc infectieux staphylococcique.  
Ann. Med. Int. 1970, 121, 645-652.
- 273 - VIC-DUPONT V.  
Grippes graves et malignes.  
Rev. Prat. 1973, 23, 509-518.
- 274 - VINCENT P. ; GIROUD M.  
Etude anatomique et physiopathologique de la fièvre typhoïde.  
Cah. Med. Lyonnais 1967, 43, 1889-1895.
- 275 - VINCENT P.  
Le syndrome malin des maladies infectieuses.  
Cah. Med. Lyonnais 1971, 47, 281- 287.
- 276 - WANAWANANT S. ; WALDMAN A.M. ; POCHEDLY C.  
Disseminated intra-vascular coagulation treated with heparin and adjuvants.  
N.Y. St. J. Med. 1971, 71, 2672-2675.
- 277 - WINSLOW E.J. ; LOEB H.S. ; RAHIMTOOLA S.H. ; KAMATH S. GUNNAR R.M.  
Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock.  
Amer. J. Med. 1973, 54, 421-432.
- 278 - WHITAKER A.N. et Coll.  
Disseminated intra-vascular coagulation and acute renal failure in influenza A2 infection.  
Med. J. Aust. 1974, 2, 196-201.
- 279 - YOSHIKAWA T.T. ; CHOW A.W. ; GUZE L.B.  
Bacteroïdaceae bacteremia with disseminated intra-vascular coagulation.  
Amer. J. Med. 1974, 56, 725-728.

- 280 - YOUNG L.E. ; ERVIN D.M. ; YUILE CL.  
Hemolytic reaction produced in dogs by transfusion of incompatible dog blood and plasma I. Serologic and hematologic aspect.  
Blood 1949, 4, 1218-1225.
- 281 - ZECH P. ; DUCLUZEAU R. ; BLANC-BRUNAT N. ; BERUARD M. ; BAUR P. BERTHET P. ; TRAEGER J.  
Les formes rénales graves des leptospiroses. A propos de quinze cas d'insuffisance rénale aiguë.
- 282 - ZRIBI A.  
Coagulation intra-vasculaire disséminée dans la fièvre typhoïde.  
La Tunisie Médicale 1975, 53, 35-39.
- 283 - O.M.S. Rapport technique n° 579  
Genève. Avril 1975.

ADDENDA

- 51 bis - BRETON A. ; GAUDIER B. ; PONTE C.  
L'ornithose chez l'enfant. Etude de 18 observations.  
Ann. Pediat. 1960, 36, 520-532.
- 69 bis - DAO C.  
Aspects cliniques, hématologiques, virologiques des affections à cytomégalo virus.  
Sem. Hôp. Paris. 1973, 49, 273-278.
- 151 bis - LEBACQ E. ; MACABEO V. ; DAVID L. ; HERMIER M.  
Syndrome pneumonéphritique par infection probable à Mycoplasma pneumoniae.  
Pédiatrie 1974, 29, 843-847.
- 175 bis - MERCIER C. ; MORAIN C. ; LAUGIER J. ; SOUTOUL J.M. ; DESBUQUOIS G.  
La maladie des inclusions cytomégaliqes chez le nouveau-né.  
Ann. Pediat. 1972, 19, 113-120.

## ORIENTATION BIBLIOGRAPHIQUE

=====

Devant l'abondance de la bibliographie citée, qui cependant ne saurait être exhaustive, il nous a semblé utile d'établir une classification des références selon le sujet traité.

### I - C.I.V.D.

1, 9, 12, 25, 29, 30, 38, 39, 43, 45, 48, 52, 61, 62, 63, 66, 80, 90, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 127, 128, 138, 139, 141, 146, 147, 148, 149, 151, 156, 162, 163, 164, 170, 171, 175, 183, 185, 196, 199, 200, 201, 220, 221, 240, 242, 244, 245, 248, 250, 253, 269, 271.

#### Biologie des C.I.V.D.

1, 10, 61, 62, 146, 147, 148, 149, 156, 183, 199, 201, 242, 248, 269, 271.

#### Traitement des C.I.V.D.

6, 65, 66, 90, 109, 129, 162, 183, 191, 240, 270, 271, 277.

#### Phénomène de Sanarelli-Shwartzman

25, 29, 51, 63, 67, 72, 86, 91, 103, 110, 150, 155, 220, 253, 254, 255, 257, 258, 261.

### II - SYNDROME MALIN DES MALADIES INFECTIEUSES

4, 8, 18, 20, 41, 67, 71, 72, 93, 101, 105, 107, 130, 145, 153, 172, 173, 174, 205, 208, 210, 211, 212, 213, 237, 238, 239, 252, 256, 262, 275.

### III - C.I.V.D. ET INFECTIONS BACTERIENNES

#### 1 - Généralités

28, 108, 135, 143.

#### 2 - Septicémies-bactériémies

a) choc toxi-infectieux : 8, 14, 31, 47, 54, 64, 66, 126, 128, 152, 179, 180, 181, 184, 194, 206, 209, 218, 250, 265, 272, 277.

b) septicémies à bacille gram négatif. : 15, 16, 40, 49, 109, 113, 136, 158, 193, 204, 228, 264, 269.

Plus particulièrement :

c) méningococcies : 2, 6, 8, 11, 23, 36, 53, 54, 73, 76, 85, 90, 106, 130, 157, 159, 161, 225, 226.

syndrome de Waterhouse-Frederichsen : 8, 154, 206, 276.

- d) Typhoïde et Salmonelloses : 7, 8, 37, 78, 274, 282.
- e) Colibacille : 15, 16, 49, 158, 193, 264.
- f) Pyocyanique : 158, 204, 269.
- g) Klebsielle : 40, 136, 158.
- h) Ristelle : 21, 114, 279
- i) Hémophilus influenzae : 246.
- j) Septicémies à bactérie gram positif.
  - staphylocoque : 12, 35, 58, 67, 272.
  - streptocoque : 134, 135, 161, 219.
  - pneumocoque : 3, 24, 42, 69, 247.

3 - Infections digestives

- a) choléra : 46, 68, 160, 190, 229, 259.
- b) shigelle : 263.
- c) gastro-entérite aiguë : 191, 168, 213.

4 - Diphtérie

55, 56, 57, 94, 105, 110, 131, 142, 166, 178, 230, 231, 233, 234.

5 - Scarlatine

19, 130, 235.

6 - Leptospiroses

60, 214, 281.

7 - Pasteurellose

177.

IV - C.I.V.D. ET VIRUS OU APPARENTES

1 - Généralités

1, 98, 122, 165.

2 - Varicelle

33, 82, 92, 95, 96, 97, 116, 137, 169, 187, 202, 260.

3 - Gripes

70, 112, 174 bis, 243, 273, 278.

4 - Rougeole

17, 59, 124, 176.

5 - Rubéole

22, 128, 165.

6 - Hépatite virale  
44, 90, 104, 215, 216.

7 - Divers  
- arbovirus : 75, 165.  
- herpès : 122, 241.  
- Ebstein-Bar : 81.  
- cytomégalovirus : 122, 69 bis, 175 bis.

8 - Mycoplasma Pneumoniae  
72, 188, 151 bis.

9 - Rickettsies  
13, 34, 99, 122, 189, 203, 223, 276.

10 - Chlamydia  
83, 132, 140, 222, 51 bis.

V - C.I.V.D. ET PARASITES

1 - Paludisme  
32, 74, 115, 133, 184, 226.

2 - Mycoses  
84, 192, 255.

3 - Toxoplasme  
77.

## FIGURES ET TABLEAUX

=====

- Fig. I : Hémostase primaire.  
Fig. II : Schéma simplifié de la coagulation.  
Fig. III : Thrombinoformation.  
Fig. IV : Fibrinoformation.  
Fig. V : Fibrinolyse.  
Fig. VI : Fonction coagulo-lytique.  
Fig. VII : Action de la plasmine sur le fibrinogène.  
Tableau 1 : Traduction biologique des C.I.V.D. expérimentales.  
Tableau 2 : Prévention des C.I.V.D. expérimentales.  
Fig. VIII : Phénomène de SANARELLI-SHWARTZMAN.  
Fig. IX : Schéma de la C.I.V.D.  
Fig. X : Activation des plaquettes dans la C.I.V.D.  
Tableau 3 : Circonstances étiologiques des C.I.V.D. en clinique.  
Tableau 4 : Diagnostic différentiel des C.I.V.D.  
Fig. XI : La microcirculation.  
Fig. XII : Cercle vicieux de MOON.

## TABLE DES MATIERES

=====

|                                                                                                     |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| INTRODUCTION.....                                                                                   | p. 17  |
| CHAPITRE I : Physiologie de l'hémostase : notions récentes.....                                     | p. 13  |
| CHAPITRE II : Coagulations intra-vasculaires.....                                                   | p. 34  |
| CHAPITRE III : Syndrome malin des maladies infectieuses.....                                        | p. 71  |
| CHAPITRE IV : Coagulations intra-vasculaires et évolution maligne<br>des maladies infectieuses..... | p. 98  |
| CHAPITRE V : Essai de synthèse.....                                                                 | p. 129 |
| CHAPITRE VI : Principes thérapeutiques.....                                                         | p. 136 |
| CONCLUSIONS.....                                                                                    | p. 148 |
| BIBLIOGRAPHIE.....                                                                                  | p. 151 |
| FIGURES ET TABLEAUX.....                                                                            | p. 180 |



